

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Análise temporal e espacial da relação
entre Leptospirose Humana e fatores de risco
no município de São Paulo, Brasil, 2007 - 2016**

Fátima Aparecida Diz

**Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública para obtenção de
título de Mestre em Saúde Pública.**

**Área de Concentração: Saúde
Pública.**

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Gleice
Margarete de Souza Conceição.**

**São Paulo
2020**

**Análise temporal e espacial da relação
entre Leptospirose Humana e fatores de risco
no município de São Paulo, Brasil, 2007 - 2016**

Fátima Aparecida Diz

**Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Saúde Pública para obtenção de
título de Mestre em Saúde Pública.**

Área de Concentração: Saúde Pública

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Gleice
Margarete de Souza Conceição.**

**Versão revisada
São Paulo
2020**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha elaborada pelo Sistema de Geração Automática a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a) Bibliotecária da FSP/USP: Maria do Carmo Alvarez - CRB-8/4359

Diz, Fatima Aparecida

Análise temporal e espacial da relação entre Leptospirose Humana e fatores de risco no município de São Paulo, Brasil, 2007 - 2016 / Fatima Aparecida Diz; orientadora Gleice Margarete de Souza Conceição. -- São Paulo, 2020.
123 p.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2020.

1. Leptospirose humana. 2. Epidemiologia. 3. Análise espacial.
4. Análise de tendência. I. Conceição, Gleice Margarete de Souza, orient. II. Título.

Dedico esta dissertação à minha família, por serem minha inspiração, minha motivação e meu porto seguro. E, especialmente ao meu pai Arnaldo que, mesmo não estando mais aqui, continua presente em meu coração, sendo minha referência de amor, humildade, bondade e honestidade. Amo vocês.

RESUMO

Diz FA. (Análise Espacial e Temporal da Relação entre Leptospirose Humana e Fatores de Risco no Município de São Paulo, Brasil, 2007 – 2016). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2020.

A Leptospirose é uma zoonose de importância mundial e vem se consolidando também como um problema de Saúde Pública, devido aos prejuízos decorrentes da alta incidência e letalidade dos casos, podendo ocorrer de forma isolada ou em surtos epidêmicos sazonais. Fortes chuvas sazonais, ao provocarem enchentes e inundações, constituem condição favorável para o contágio, pois a bactéria *Leptospira*, agente etiológico da doença, pode dispersar-se facilmente no ambiente através da água. Está ligada a áreas com precárias condições de moradia e saneamento, sujeitas a enchentes e, diretamente relacionada à população de roedores sinantrópicos que albergam o agente etiológico nos rins eliminando-o constantemente no meio ambiente, contaminando solo e água. O número de casos humanos no mundo não é conhecido com exatidão, mas, estima-se que ocorram anualmente 1,03 milhão de casos clínicos com 58.900 óbitos. No Brasil é endêmica com picos epidêmicos nos meses com maior pluviosidade. No município de São Paulo, ela é transmitida geralmente, por água ou lama contaminadas no período de chuvas intensas, relacionando-se epidemiologicamente a fatores socioeconômicos, sugerindo que sua incidência possa ser usada como indicador social. O objetivo deste estudo foi descrever a ocorrência de leptospirose humana no município de São Paulo, no tempo e no espaço, entre 2007 e 2016. Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais. Foram utilizados dados secundários, baseados nas informações do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), entre os anos de 2007 e 2016. Foram feitas: análise descritiva; análise de tendência com modelos ajustados de regressão de Poisson com o auxílio do *software R for Windows*; gráfico confrontando número de casos e pluviosidade mensal; análise espacial com mapas temáticos e de intensidade de Kernel pelo *software QGIS 2.16.1*;

estatísticas de varredura espacial, espaço-temporal e de variação espacial nas tendências temporais através do *software* SaTScan™. O município de São Paulo, no período do estudo, apresentou coeficientes de incidência que variaram de 2,6/100 mil habitantes em 2009 a 1,4/100 mil habitantes em 2016. A letalidade média no período foi de 15,1%. Os resultados obtidos na análise de regressão apontaram para uma tendência de queda na incidência, mas, a letalidade apresentou-se alta. Tanto a incidência quanto a precipitação apresentaram forte comportamento sazonal, sendo maiores durante o verão. Na análise puramente espacial e na análise espaço-temporal foram identificados, respectivamente, 5 e 4 aglomerados com significância estatística, todos em áreas periféricas, mostrando que a doença ocorre, principalmente, nos extremos do município, onde reside a população mais carente e mais exposta devido, sobretudo, à ocupação desordenada. As maiores incidências da doença foram observadas em indivíduos do sexo masculino, com idade entre 20 a 59 anos (economicamente ativos), de raça/cor branca ou parda, residentes nas regiões Sul, Leste e Norte do município. Foi observada uma tendência de queda da incidência durante o período de estudo, para todas as faixas etárias e em todas as regiões. O maior risco observado e as maiores incidências ocorreram em áreas periféricas do município, principalmente nas regiões Sul, Leste e Norte.

Palavras-Chave: Leptospirose, Epidemiologia, Análise de Tendência, Análise Espacial.

ABSTRACT

Diz FA. (Spatial and Temporal Analysis of the Relationship Between Human Leptospirosis and Risk Factors in the Municipality of São Paulo, Brazil, 2007 – 2016). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2020. Portuguese.

Leptospirosis is a zoonosis of worldwide importance and has been consolidating itself as a Public Health problem, due to the damages resulting from the high incidence and lethality of the cases, which may occur in isolation or in seasonal epidemic outbreaks. Heavy seasonal rains, causing flooding, are a favorable condition for contagion, as *Leptospira* bacteria, the etiologic agent of the disease, can easily disperse into the environment through water. It is linked to areas with poor housing and sanitation conditions, subject to flooding, and directly related to the population of synanthropic rodents that harbor the etiological agent in the kidneys, constantly eliminating it into the environment, contaminating soil and water. The number of human cases in the world is not known exactly, but it is estimated that 1.03 million clinical cases occur each year with 58.900 deaths. In Brazil it is endemic with epidemic peaks in the months with the highest rainfall. In the city of São Paulo, it is usually transmitted by contaminated water or mud during periods of heavy rainfall, epidemiologically related to socioeconomic factors, suggesting that its incidence may be used as a social indicator. The objective of this study was to describe the occurrence of human leptospirosis in the city of São Paulo, in time and space, between 2007 and 2016. This is an ecological study of time series. Secondary data were used, based on information from SINAN (Notifiable Diseases Information System), between the years 2007 and 2016. Were made: descriptive analysis; trend analysis with adjusted Poisson regression models with the aid of the R for Windows software; graph comparing number of cases and monthly rainfall; spatial analysis with thematic maps and Kernel intensity using the QGIS 2.16.1 software; spatial, spatiotemporal and spatial variation statistics on temporal trends using the SaTScan™ software. The municipality of

São Paulo, during the study period, presented incidence coefficients that ranged from 2.6 / 100 thousand inhabitants in 2009 to 1.4 / 100 thousand inhabitants in 2016. The average lethality in the period was 15.1%. The results obtained in the regression analysis pointed to a downward trend in incidence, but lethality was high. Both incidence and precipitation showed strong seasonal behavior, being higher during the summer. In the purely spatial analysis and the spatiotemporal analysis, 5 and 4 clusters with statistical significance were identified, respectively, all in peripheral areas, showing that the disease occurs mainly in the extremes of the municipality, where the poorest and most exposed population live, mainly due to disordered occupation. The highest incidences of the disease were observed in males, aged 20 to 59 years (economically active), of race / color white or brown, living in the southern, eastern and northern regions of the municipality. A downward trend in incidence was observed during the study period for all age groups and in all regions. The highest risk observed and the highest incidence occurred in peripheral areas of the municipality, especially in the South, East and North regions.

Keywords: Leptospirosis, Epidemiology, Trend Analysis, Spatial Analysis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS	15
1.2 ASPECTOS CLÍNICOS	18
1.3 FATORES DETERMINANTES	19
1.4 AGENTE ETIOLÓGICO	20
1.5 RESERVATÓRIOS	21
1.6 TRANSMISSÃO E SUSCETIBILIDADE	22
1.7 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	23
1.7.1 Diagnóstico Diferencial	23
1.7.2 Diagnóstico Laboratorial	24
1.7.3 Tratamento	25
1.7.4 Prevenção	26
1.8 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	27
1.9 ASPECTOS ESPACIAIS	33
1.10 JUSTIFICATIVA	35
2. OBJETIVOS	37
2.1 OBJETIVO GERAL	37
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
3. MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	38
3.2 CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO	38
3.3 FONTE DE DADOS	42
3.3.1 Casos de Leptospirose	42
3.3.2 Dados Populacionais	44
3.3.3 Dados Meteorológicos	45
3.3.4 Dados Demográficos e Socioeconômicos	45
3.3.5 Dados Espaciais	45

3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
3.4.1	Taxas de Incidência e Letalidade	46
3.4.2	Análise de Tendência	47
3.5	ANÁLISE ESPACIAL	49
3.5.1	Geocodificação dos Casos	50
3.5.2	Estimação de Intensidade de Kernel	50
3.5.3	Mapeamento temático de incidência	51
3.5.4	Estatística de Varredura	52
3.6	ASPECTOS ÉTICOS	55
4.	RESULTADOS	56
4.1	ANÁLISE DESCRITIVA	56
4.2	TENDÊNCIA DA INCIDÊNCIA DE LEPTOSPIROSE	62
4.3	DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA LEPTOSPIROSE	69
4.3.1	Incidência	69
4.3.2	Intensidade de Kernel	73
4.3.3	Análise de Varredura Puramente Espacial	75
4.3.4	Análise de Varredura Espaço-Temporal	78
4.3.5	Análise da Variação Espacial nas Tendências Temporais	81
5.	DISCUSSÃO	83
6.	CONCLUSÕES	97
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98
	ANEXOS	113
	ANEXO 1 Ficha de Investigação Epidemiológica Leptospirose	113
	ANEXO 2 Tabela de Morbidade Estimada Países e Territórios	115
	ANEXO 3 Parecer consubstanciado CEP	121
	CURRÍCULO LATTES	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Micrografia eletrônica de varredura de Leptospiras retidas em membranas filtrantes nucleoporos.	20
Figura 2.	Incidência anual da leptospirose por país ou território – Estimativa baseada em revisão sistemática de estudos e banco de dados – 1970 a 2008 - adaptado de Costa F et al.	30
Figura 3.	Coeficiente de incidência de Leptospirose em residentes segundo Grandes Regiões. Brasil. 2007 a 2016.	31
Figura 4.	Coeficiente de incidência de Leptospirose em residentes, segundo área de abrangência dos Grupos de Vigilância Epidemiológica (GVE). Estado de São Paulo. 2007 a 2016.	32
Figura 5.	Mapa de risco de Leptospirose. Município de São Paulo, 2012.	34
Figura 6.	Mapa de localização. Município de São Paulo.	39
Figura 7.	Coordenadorias Regionais de Saúde do município de São Paulo.	40
Figura 8.	Subprefeituras e Distritos Administrativos do mun. de São Paulo.	41
Figura 9.	Taxa de incidência por leptospirose, segundo mês e ano de início de sintomas e precipitação mensal (mm). Município de São Paulo, 2007 a 2016.	61
Figura 10.	Taxa de incidência de leptospirose, segundo região. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	62
Figura 11.	Taxa de incidência de leptospirose, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	63
Figura 12.	Taxa de incidência de leptospirose na região Sul, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	63
Figura 13.	Taxa de incidência de leptospirose na região Leste, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	64
Figura 14.	Taxa de incidência de leptospirose na região Norte, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	64
Figura 15.	Taxa de incidência de leptospirose na região Centro, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	65
Figura 16.	Taxa de incidência de leptospirose na região Oeste, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	65

Figura 17.	Taxa de incidência de leptospirose na região Sudeste, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	66
Figura 18.	Taxa de incidência ajustada por faixa etária e região, segundo modelo da tabela 8. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	68
Figura 19.	Taxa de incidência média de leptospirose, segundo Distrito Administrativo e região. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	70
Figura 20.	Renda média per capita por Distrito Administrativo no município de São Paulo. 2010.	71
Figura 21.	Mapa da localização de favelas, núcleos e loteamentos irregulares. Município de São Paulo, 2016.	72
Figura 22.	Estimação de intensidade de Kernel de casos de leptospirose, segundo ano de início de sintomas. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	73
Figura 23.	Aglomerados puramente espaciais com altas taxas de leptospirose, segundo Distrito Administrativo. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	78
Figura 24.	Aglomerados espaço-temporais de altas taxas de leptospirose, segundo Distrito Administrativo. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	81
Figura 25.	Aglomerado da variação espacial nas tendências temporais de altas taxas de leptospirose, segundo Distrito Administrativo. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Distribuição dos casos de Leptospirose, coeficiente de incidência, frequência de óbitos e letalidade, segundo ano de início de sintomas. Brasil. 2007 a 2016.	30
Tabela 2.	Distribuição dos casos de Leptospirose, coeficiente de incidência, frequência de óbitos e letalidade, segundo ano de início de sintomas. Estado de São Paulo. 2007 a 2016.	32
Tabela 3.	Distribuição dos casos e óbitos por leptospirose, letalidade, coeficiente de incidência e risco relativo, segundo sexo, idade, raça/cor e região. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	58
Tabela 4.	Distribuição dos casos de leptospirose, óbitos e letalidade, segundo características da área e do ambiente de infecção, sinais/sintomas e hospitalização. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	59
Tabela 5.	Distribuição dos casos confirmados de leptospirose, segundo situação de risco nos trinta dias anteriores ao início de sintomas. Município de São Paulo, 2007 – 2016.	60
Tabela 6.	Estimativas do modelo de regressão para a incidência no município de São Paulo, 2007 a 2016.	67
Tabela 7.	Coeficiente de incidência ajustado no início e no final do período e variação percentual anual estimados. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	67
Tabela 8.	Estimativas do modelo de regressão para a incidência segundo as regiões e faixas etárias. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	67
Tabela 9.	Distritos Administrativos com maior ocorrência de casos de leptospirose. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	75
Tabela 10.	Caracterização dos aglomerados puramente espaciais estatisticamente significativos ($p < 0,05$) de altas taxas de Leptospirose. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	77
Tabela 11.	Caracterização dos aglomerados espaço-temporais estatisticamente significativos ($p < 0,05$) de altas taxas de Leptospirose. Município de São Paulo, 2007 a 2016.	80

ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	(do inglês Centers for Disease Control and Prevention) ou Centro para Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Código de Endereçamento Postal
CEPAGRI	Centro de Pesquisas Meteorológicas e Climáticas Aplicadas a Agricultura
CI	Coeficiente de Incidência
CID10	Classificação Internacional de Doenças 10ª revisão
CGE	Centro de Gerenciamento de Emergências
COVISA	Coordenação de Vigilância em Saúde
CPHAZ	(do inglês Centre for Public Health and Zoonoses) ou Centro para Saúde Pública e Zoonoses
CRS	Coordenadorias Regionais de Saúde
CVE/SES-SP	Centro de Vigilância Epidemiológica/Secretaria de Estado da Saúde – São Paulo
DA	Distritos Administrativos
DNA	(do inglês deoxyribonucleic acid) ou ácido desoxirribonucleico
ELISA	(do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) ou ensaio de imunoabsorção enzimática
FIE	Ficha(s) de Investigação Epidemiológica
FJP	Fundação João Pinheiro
GLEAN	(do inglês Global Leptospirosis Environmental Action Network) ou Rede Global de Ação Ambiental em Leptospirose
GPS	(do inglês global positioning system) ou sistema de posicionamento global
GVE	Grupos de Vigilância Epidemiológica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IIER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
IPCC	(do inglês Intergovernmental Panel on Climate Change) ou Painel Intergovernamental sobre Mudanças Climáticas
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica e Aplicada
L	Leptospira
LPI	Local Provável de Infecção
LPS	Lipopolissacarídeo
MAT	(do inglês microscopic agglutination test) ou Teste de aglutinação microscópica
MDC	Mapa Digital da Cidade
mm	milímetro(s)
MS	Ministério da Saúde
MSP	Município de São Paulo
PCR	(do inglês polymerase chain reaction) reação em cadeia da polimerase
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PR	Prefeituras Regionais
PRC nº 4	Portaria de Consolidação nº 4
RR	Risco Relativo
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
Fundação SEADE	Sistema Estadual de Análise de Dados
SIG	Sistema de Informação Geográfica
SINAN	Sistema de Informações de Agravos de Notificação
SMS	Secretaria Municipal de Saúde
VPA	Variação Percentual Anual
WHO	(do inglês World Health Organization) ou Organização Mundial da Saúde

1. INTRODUÇÃO

1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS

A Leptospirose é uma zoonose de importância mundial e vem se consolidando também como um problema de Saúde Pública, devido aos prejuízos decorrentes da alta incidência e letalidade dos casos, podendo ocorrer de forma isolada ou em surtos epidêmicos sazonais (BRASIL, 2009). Estima-se que ocorram anualmente 1,03 milhão de casos clínicos com 58.900 óbitos em todo o mundo (COSTA et al., 2015; GLEAN, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2013), zoonoses são “doenças ou infecções naturalmente transmissíveis entre animais vertebrados e seres humanos” e acredita-se que ocorram desde os primórdios da humanidade.

A partir do período neolítico, aproximadamente oito mil anos a.C., com o início da agricultura e a domesticação de animais, houve o favorecimento das condições para estas zoonoses ampliarem sua transmissão, quando os seres humanos deixaram de ser nômades e se organizaram em aldeias (VASCONCELOS, 2013).

A Idade Média foi também importante para a ocorrência e a expansão das zoonoses na história humana. As cidades medievais organizaram-se dentro de castelos feudais, criando condições propícias para as populações de animais sinantrópicos aumentarem, devido à aglomeração de pessoas, alimentos e resíduos gerados (VASCONCELOS, 2013). Dentre esses animais, os representantes das famílias *Muridae*, *genero Rattus* e *Mus*, constituem as principais fontes de infecção do agente da leptospirose para seres humanos e outros animais (BRASIL, 2002).

No início dos anos de 1800, LARREY (1812) observou, em combatentes no Cairo (Egito), uma doença caracterizada por febre, icterícia e petéquias, com causas desconhecidas. Em 1883, LANDOUZY descreveu doença semelhante analisando sintomas de funcionários da limpeza do esgoto em Paris, França, dando-

lhe o nome de “tifo hepático grave”. Em 1886, Adolf WEIL denominou esta doença como “icterícia infecciosa”, diferenciando-a de outras doenças com sintomas semelhantes. Em 1887, Goldschmidt utilizou pela primeira vez a terminologia “doença de Weil”, que é considerada a forma mais grave da leptospirose humana.

Em Nova Orleans (EUA), no ano de 1905, a primeira leptospira (bactéria em forma de espiral, ou espiroqueta, causadora da leptospirose) patógena foi identificada por STIMSON (1907), utilizando coloração por prata em cortes de rim de um humano supostamente morto por febre amarela. Estes espiroquetas possuíam ganchos nas extremidades e a forma de pontos de interrogação, tendo sido denominados *Espirochaeta interrogans* (FAINE, 1982).

Em 1914, no Japão, a partir da inoculação de sangue de humano com síndrome de Weil em cobaias, INADA e IDO (1914) demonstraram que a causa da doença era um microorganismo que chamaram de *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* (MOLNER e KASPER, 1941; BEZERRA, 1996).

Segundo um artigo do The New York Times (NYT, 1916), os alemães UHLENHUTH e FROMME (1915) e HUBENER e REITER (1915), na Frente Ocidental durante a Primeira Guerra Mundial, isolaram o espiroqueta inoculando o sangue de doentes com icterícia em cobaias, denominando o agente de *Spirochaeta icterogenes* e *Spirochaeta nodosa*, respectivamente (MOLNER e KASPER, 1941; FIGUEIREDO, 1990).

Em 1918, o microbiologista médico Hideyo NOGUCHI (1918), considerando a morfologia do agente da doença de Weil diferente dos demais do mesmo gênero, criou uma nova denominação: o gênero *Leptospira* (FAINE, 1982; BENCHIMOL, 2001). Esse gênero passou a englobar todas as leptospirosas, tanto as patogênicas quanto as oportunistas e não patogênicas.

No Brasil, as primeiras investigações feitas sobre a doença ocorreram em 1910, quando Stimson encontrou um espiroqueta semelhante ao que isolara em Nova Orleans em 1907, na autópsia de supostos casos de febre amarela (apud SEFTON, 1938; FIGUEIREDO, 1990).

Em 1917, MACDOWEL diagnosticou a leptospirose, em uma pequena epidemia, no Estado do Pará. Neste mesmo ano, ARAGÃO (1917), ao estudar seis espécimes de *Rattus norvegicus* da cidade do Rio de Janeiro, identificou a presença da *Leptospira icterohaemorrhagiae* (ROLIM, 2012).

Ainda no Rio de Janeiro, em 1920, MAGALHÃES, investigando o caso de cinco pacientes, confirmou a doença laboratorialmente (FIGUEIREDO, 1990).

Em 1929, PIZA e GOMES reproduziram a doença experimentalmente ao inocular sangue de um paciente em cobaias, apresentando assim, o primeiro caso de leptospirose ocorrido na cidade de São Paulo (CORRÊA, 1969/70).

A partir de 1947, CORRÊA et al. (1965-1967) começaram a pesquisar sistematicamente a leptospirose humana no Instituto Adolfo Lutz - IAL, com pacientes do Instituto de Infectologia Emílio Ribas - IIER e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCMUSP. Em um estudo clínico com 12 casos de síndrome de Weil, sendo quatro fatais, documentados com exames laboratoriais, verificou-se que o aumento na incidência da doença coincidiu com os quatro meses iniciais do ano, caracterizados por estação chuvosa (GOMES et al, 1950; FIGUEIREDO, 1990).

Em 1963, em estudo publicado por MAGALDI (1963) sobre incidência, prevalência e distribuição da leptospirose no Brasil, verificou-se o quanto o país era suscetível para a propagação desta doença. À medida que se expandiu o processo de migração rural-urbano, agravaram-se os problemas de distribuição socioespacial das populações, formando áreas habitacionais precárias, com condições de saneamento deficientes, somados à presença constante de ratos, tornando-as mais vulneráveis ao contágio por leptospirose (BARBOSA, 1972; ROLIM, 2012).

Essa grande transformação demográfica ocorreu no Brasil, entre 1960 e 1996, quando grande parte da população rural migrou para áreas urbanas, contribuindo para a formação de favelas. Nas favelas, a precariedade das habitações e a falta de saneamento básico contribuíram para a instalação de roedores e, conseqüentemente, para o aumento da transmissão da leptospirose (KO et al., 1999). Em decorrência disso, a leptospirose tornou-se um problema de saúde pública no Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, com importância social e econômica devido ao percentual considerável de internações, alto custo hospitalar, dias de trabalho perdidos e alta letalidade (BRASIL, 2009).

Os padrões epidemiológicos da leptospirose que predominam no Brasil são: distribuição endêmica, com ocorrência em todos os meses do ano; ocorrência de epidemias anuais em áreas urbanas e carentes, após episódios de inundações e enchentes; ocorrência de surtos em áreas rurais, basicamente em áreas com agricultura de subsistência, como o que aconteceu em 2009, na região de várzea

Alegre (Ceará) em plantações de arroz; ocorrência de surtos em situações de desastres naturais de grandes proporções, como os relacionados às inundações do Acre em 2006 e de Santa Catarina em 2008 (BRASIL, 2009). Na região da Várzea Alegre, como a exposição foi ocupacional, bastou o uso de equipamentos de proteção individual, como botas e luvas, para que cessasse a transmissão da leptospirose em plantadores de arroz (varzeaalegreagora.com). No Acre, os surtos estão relacionados às inundações nas várzeas ocupadas do rio Acre, e não só ocorreu no ano de 2006 (incidência de 69,5 por 100 mil habitantes, aproximadamente), como também em anos subsequentes, com a incidência chegando, em 2014, a mais de 140,0 por 100 mil habitantes. Em Santa Catarina os surtos estão relacionados a chuvas intensas que causam inundações; em 2011 e 2015 ocorreram aumentos na incidência da doença, atingindo 10,0 e 8,0 casos por 100 mil habitantes, respectivamente. Esses valores estão muita acima da média do país que, usualmente, gira em torno de 2,0 por 100 mil habitantes (MS).

1.2 ASPECTOS CLÍNICOS

A leptospirose, no ser humano, é uma doença infecciosa febril de início brusco, causada por uma bactéria do gênero *Leptospira*. As características comuns são febre com início súbito, cefaleia, calafrios, mialgia (dor muscular) intensa nas panturrilhas e coxas, além de sufusão (derrame) conjuntival. Também podem estar presentes manifestações como febre bifásica (dois picos), meningite, exantema do palato (erupção cutânea generalizada no céu da boca), anemia hemolítica, hemorragia na pele e membranas mucosas, insuficiência hepatorenal, icterícia, confusão mental e depressão, miocardite e envolvimento pulmonar, com ou sem hemoptise (expectoração de sangue proveniente dos pulmões, traqueia e brônquios) (BRASIL, 2016).

A forma da doença pode variar desde um processo com sinais e sintomas clínicos imperceptíveis até formas graves. Em áreas endêmicas, a maioria das infecções é inaparente ou muito leve para ser diagnosticada. Epidemias e surtos

associados à doença febril, com hemorragia pulmonar e alta letalidade, também têm sido relatados (BRASIL, 2016).

1.3 FATORES DETERMINANTES

Fatores climáticos, como índice pluviométrico, temperatura e umidade, influenciam decisivamente sobre a ocorrência da doença. Fortes chuvas sazonais em regiões tropicais, ao provocarem enchentes e inundações, podem ocasionar epidemias de leptospirose em áreas urbanas, por meio da transmissão hídrica, porque constituem condição favorável para a exposição à *Leptospira*, agente etiológico da doença (FAINE, 1982).

Na área urbana, o crescimento desordenado e a produção de lixo propiciam condições ambientais favoráveis para a reprodução de roedores que disseminam a leptospira no ambiente, expondo os grupos populacionais que trabalham ou vivem em áreas sujeitas a enchentes, com precárias condições de moradia e saneamento, expostos ao contato com água ou lama e/ou esgotos contaminados por urina infectada (SÃO PAULO, 2013).

Como doença ocupacional, atinge catadores de lixo e materiais recicláveis, trabalhadores de serviços de água e esgotos, canaviais, arrozais, abatedouros, tratadores de animais, veterinários, entre outros (VIEIRA, 1996; BRASIL, 2016).

Já foram descritos também casos de leptospirose humana por atividades de recreação em águas naturais, próximas às zonas rurais, utilizadas também por animais domésticos e silvestres (LIMA et al., 1990).

Não há uma predisposição de gênero ou idade para contrair a leptospirose, no entanto, tanto na morbidade como na mortalidade, ela acomete principalmente a população adulta do sexo masculino, nas faixas etárias consideradas economicamente ativas (BRASIL, 2016).

Os fatores que contribuem para a letalidade são os sorovares infectantes (variedades de uma determinada espécie de bactéria, que tem por base a

especificidade imunológica dos componentes da superfície celular), a intensidade da forma clínica, a idade do paciente, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado (ZUNINO e PIZARRO, 2007). A letalidade nas formas graves da doença é em torno de 10%, mas pode chegar a 50 % se houver hemorragia pulmonar (BRASIL, 2014).

1.4 AGENTE ETIOLÓGICO

A bactéria causadora da leptospirose é a *Leptospira* patogênica (Figura 1), uma célula aeróbia, helicoidal flexível, com 0,1 µm de diâmetro e de 6 a 20 µm de comprimento. A formação helicoidal é para o lado direito e possui ganchos típicos em uma ou nas duas extremidades (DE LA MASA et al., 2004).

Figura 1. Micrografia eletrônica de varredura de *Leptospiras* retidas em membranas filtrantes nucleoporos.



Fonte: Eraxion. Em: www.dreamstime.com.br.

De acordo com GOMES (2015), o gênero *Leptospira* tem sido agrupado tradicionalmente em duas espécies, que levam em consideração as características fenotípicas, relação sorológica e patogenicidade: *Leptospira interrogans* e *Leptospira biflexa*. A *L. interrogans* compreende todas as leptospirosas patogênicas, e a *L. biflexa* corresponde às leptospirosas saprófitas isoladas no ambiente e que geralmente não causam a

doença. Por meio de identificação baseada em critérios sorológicos, ambas são divididas em diversos sorovares, que estão em grupos com antígenos semelhantes (FAINE, 1982).

Atualmente, a classificação das espécies do gênero *Leptospira* considera o grau de parentesco do DNA, baseando-se na expressão do lipopolissacarídeo (LPS), principal componente da membrana externa de bactérias gram-negativas. Há 20 espécies conhecidas que são classificadas e distribuem-se em mais de 24 sorogrupos e um número superior a 250 sorovares (GOMES, 2015). Cada sorovar

tem preferência por um determinado hospedeiro, mas cada hospedeiro pode abrigar mais do que um sorovar. Qualquer sorovar pode determinar diferentes formas de apresentação clínica no ser humano, desde a assintomática até forma grave e morte. Os casos mais graves frequentemente estão envolvidos com os sorovares *Icterohaemorrhagiae* e *Copenhageni* da espécie *L. interrogans* (BRASIL, 2016).

A classificação que se baseia na antigenicidade é aplicada por ser importante clínico-epidemiologicamente e, a que se baseia no genoma, tem importância taxonômica, porque demonstra a variabilidade genética deste gênero (BHARTI et al., 2003).

Até o momento, tanto a classificação que considera o grau de parentesco do DNA quanto a que considera as características fenotípicas, relação sorológica e patogenicidade, coexistem (GOMES, 2015). Entretanto, as duas classificações não se correlacionam, podendo um sorogrupo ou um sorovar representar mais de uma espécie (BHARTI et al., 2003).

As leptospiros não são resistentes a desinfetantes químicos, são destruídas pela desidratação e por temperaturas elevadas (entre 50 e 60°C) e são inibidas em pH abaixo de 6,0. Seu habitat pode ser água, solo úmido, matéria orgânica em decomposição, animais e o ser humano. São organismos de vida livre no solo e na água e possuem multiplicação ótima em pH alcalino (entre 7,2 e 7,4) (GOMES, 2015).

1.5 RESERVATÓRIOS

Os reservatórios da *Leptospira* (animais que albergam o agente etiológico e o eliminam para o meio com capacidade infectante) são animais domésticos e silvestres, sendo os seres humanos hospedeiros acidentais e terminais na cadeia de transmissão.

Os roedores sinantrópicos são os principais reservatórios da doença: *Rattus norvegicus* (ratazana ou rato de esgoto), *Rattus rattus* (rato de telhado ou rato preto) e *Mus musculus* (camundongo ou catita). São portadores sadios,

albergando as leptospiros nos rins, eliminando-as vivas no meio ambiente pela urina, contaminando água, solo e alimentos (BHARTHI et al., 2003).

O *Rattus norvegicus* possui hábito fossorial e seu abrigo preferencial fica abaixo do nível do solo. Encontra-se facilmente em galerias de esgotos e águas pluviais e caixas subterrâneas (telefone, eletricidade, etc.), sempre próximo às fontes de água e alimentos. É a espécie mais comumente ligada à transmissão da leptospirose. O *Rattus rattus* e o *Mus musculus* possuem hábito intradomiciliar, vivendo em ambiente seco (em sótãos, forro das casas, atrás de vigas, etc.) (SÃO PAULO, 2013).

Animais de pecuária como bovinos, equinos, caprinos, suínos e os cães estão envolvidos na transmissão da doença ao ser humano e também disseminam a leptospira no ambiente. Mas, segundo a maioria das investigações epidemiológicas realizadas no Brasil, é no contato com roedores sinantrópicos, de forma direta ou indireta, que a transmissão frequentemente ocorre (JOAQUIM et al., 2016).

1.6 TRANSMISSÃO E SUSCETIBILIDADE

O mecanismo de transmissão do agente etiológico, desde o ser doente ou portador assintomático até o saudável, tem três estágios: saída das leptospiros do infectado para o meio ambiente; permanência desta no meio e penetração no organismo saudável suscetível.

A transmissão da leptospira ocorre diretamente (por contato com urina, sangue, tecidos ou órgãos de animais infectados) ou indiretamente (através do contato com água, solo úmido ou vegetação contaminados). A forma mais frequente de transmissão ao ser humano é o contato direto ou indireto com a urina de animais infectados. Alguns animais, dependendo do sorovar envolvido, podem disseminar o agente etiológico através da urina durante meses, anos ou por toda a vida. A transmissão entre humanos é rara e sem importância prática (BRASIL, 2010).

A penetração do microorganismo acontece através da pele lesada e/ou mucosas e também em pele íntegra, quando imersa em água por muito tempo,

mostrando a importância do elo hídrico na transmissão da doença. Depois de penetrar nas mucosas ou na pele, as leptospiras chegam ao sangue e são rapidamente levadas a todas as partes do corpo. Multiplicam-se rapidamente rompendo pequenos vasos (FARR, 1995; BRASIL, 2016).

O período de incubação varia de 1 a 30 dias (com média entre 7 e 14 dias), sendo os sintomas iniciais semelhantes aos da gripe, evoluindo depois para alterações específicas (BRASIL, 2014).

Todo ser humano é susceptível à leptospirose e adquire imunidade sorovar-específica após a infecção, mas o mesmo indivíduo pode apresentar a doença mais de uma vez se o agente causal for diferente em cada episódio (BRASIL, 2016). Segundo EVANGELISTA e COBURN (2010), o mecanismo primordial de imunidade na infecção por leptospiras é a resposta humoral (anticorpos) que intervém no mecanismo de resistência natural. Foram observadas, anos depois da infecção, a presença de anticorpos das classes IgG e IgM em soro de pacientes convalescentes de formas graves de leptospirose (CUMBERLAND et al., 2001).

1.7 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

1.7.1 Diagnóstico Diferencial

A leptospirose possui amplo espectro clínico e compromete vários sistemas do organismo, podendo ser confundida com muitas outras doenças, como dengue, febre maculosa, febre amarela e hantavirose, principalmente nos primeiros dias de evolução, quando as manifestações clínicas são inespecíficas e predominam a febre, a cefaleia e a mialgia (BRASIL, 2014).

1.7.2 Diagnóstico Laboratorial

Para elucidar os casos suspeitos de leptospirose são necessários exames específicos e inespecíficos.

Com o objetivo de ajudar a diferenciar a leptospirose de outras doenças, exames iniciais inespecíficos são solicitados e, as alterações mais comuns em alguns deles são (BRASIL, 2014):

- Bilirrubinas totais aumentadas com predomínio da fração direta (verifica o estado geral do fígado e icterícia);
- Hemograma apresentando leucocitose, neutrofilia, anemia normocrômica (se deve a infecções bacterianas);
- Plaquetopenia (induz a sangramentos);
- Gasometria arterial apresentando acidose metabólica e hipoxemia (revela forma pulmonar grave);
- Ureia e creatinina aumentadas (indicam insuficiência renal aguda);
- Radiografia de tórax apresentando infiltrado alveolar ou lobar, bilateral ou unilateral, congestão e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

Exames inespecíficos também são usados para o acompanhamento clínico do paciente até a evolução da doença para cura ou óbito (BRASIL, 2014).

As técnicas específicas mais utilizadas para o diagnóstico da leptospirose são as sorológicas e estão descritas a seguir:

- **Soroaglutinação microscópica (MAT)** - as amostras de soro são submetidas a vários sorovares e observa-se a aglutinação em microscópio. O ideal é colher amostras pareadas, nas fases aguda e convalescente, para se observar soroconversão. Técnica considerada padrão-ouro no diagnóstico da leptospirose.
- **Ensaio imunoenzimático IgM (ELISA IgM)** - é baseado na especificidade da ligação antígeno-anticorpo e na sensibilidade de reações enzimáticas. As amostras de soro devem ser colhidas a partir do 7^o dia do início de sintomas.

Exames específicos complementares, considerados de maior complexidade, também podem ser utilizados, são eles:

- **Hemocultura** - é o cultivo do agente etiológico a partir do sangue do paciente suspeito, coletado na primeira semana de sintomas e antes da administração de antibióticos, em meio de cultura específico.
- **Imunohistoquímica** - é a detecção da bactéria nos tecidos; realizado *post mortem*.
- **Reação de Cadeia de Polimerase (PCR)** - neste método se reproduz cópias de DNA “in vitro”, utilizando elementos básicos do processo natural de replicação do DNA.

A confirmação laboratorial é feita principalmente através do teste Elisa-IgM reagente somado ao teste de reação de soroaglutinação microscópica (MAT) (BRASIL, 2014).

1.7.3 Tratamento

Estudos recentes sugerem que a antibioticoterapia é eficaz, mesmo quando iniciada após o 5º dia do início dos sintomas, no curso dos casos graves. A droga de escolha é a Penicilina G cristalina e, como alternativas, a ampicilina, a tetraciclina ou a doxiciclina (BRASIL, 2014).

Quando o paciente evolui para um quadro grave, é da maior relevância que medidas terapêuticas de suporte sejam iniciadas o quanto antes, para evitar maiores complicações da doença: reposição de eletrólitos, assistência cardiorrespiratória, transfusões de sangue e derivados, nutrição enteral ou parenteral, proteção gástrica, etc. Acompanhar o volume urinário e a função renal são fundamentais para se iniciar diálise precoce, reduzindo as alterações metabólicas decorrentes da injúria renal causada pela *Leptospira* e com isso, a letalidade da doença (BRASIL, 2014).

1.7.4 Prevenção

A leptospirose foi de notificação obrigatória nas legislações das décadas de 60 e 70 e deixou de ser em 1976. Em 1982, um ofício-circular recomendou que a doença fosse novamente incluída nos agravos de notificação compulsória (FIGUEIREDO, 1990).

Hoje, pertence à Classificação Internacional de Doenças, que está na sua 10ª revisão (CID10), sob o código A27 e, está incluída na lista de doenças de notificação compulsória no Brasil, conforme a portaria vigente - PRC nº 4, de 28 de setembro de 2017, Anexo 1 do Anexo V (Origem: PRT MS/GM 204/2016, Anexo 1) (BRASIL, 2017). Devem ser notificados tanto a ocorrência de casos suspeitos isolados como a de surtos de leptospirose humana, para o desencadeamento das ações de vigilância epidemiológica e controle, principalmente da população de ratos.

A investigação epidemiológica de caso suspeito e/ou confirmado é realizada com base no preenchimento de ficha no Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN).

O SINAN é um importante instrumento para levantamento de dados sobre a leptospirose e outros agravos, possibilitando assim a elaboração e a divulgação de relatórios periódicos, de essencial importância para se obter um perfil epidemiológico da doença no tempo e no espaço, de modo a direcionar as medidas de prevenção e controle.

Em um caso de leptospirose, vários fatores estão envolvidos, assim sendo, as medidas de prevenção e/ou controle não deverão ser dirigidas somente aos reservatórios, mas, igualmente, às condições sanitárias e de habitação da população, ao manejo integrado do meio ambiente e à melhor proteção aos trabalhadores expostos (SERUFO et al., 2012).

Outra questão importante no controle da leptospirose é a educação em saúde, que deve ser contínua e permanente junto à população, esclarecendo sobre o problema e visando busca conjunta de soluções (BRASIL, 2002).

1.8 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A leptospirose é um problema de saúde pública com dimensão mundial. O número de casos humanos no mundo não é conhecido com exatidão, mas, em uma revisão sistemática, COSTA et al. (2015) estimam que ocorram anualmente 1,03 milhão de casos clínicos com 58.900 óbitos. Em países de clima temperado estima-se que a incidência varia de 0,1 a 1 por 100 mil habitantes/ano e, nos trópicos úmidos, essa taxa pode variar de 10 a 100 por 100 mil habitantes/ano. Quando ocorrem surtos e em grupos com alta exposição à riscos, essa taxa pode passar de 100 por 100 mil habitantes/ano WHO (2003).

A doença ocorre preferencialmente em países com clima tropical e subtropical úmido e, em menor proporção, em países de clima temperado. Esta doença está relacionada a condições climáticas e ambientais e agrava-se quando associada a habitações precárias e práticas irregulares de descarte de resíduos que dão origem à inúmeras fontes de infecção contaminadas com a *Leptospira* (WHO, 2003). É endêmica na maioria dos países, podendo ocorrer o ano todo ou apresentar padrão sazonal em decorrência do aumento da pluviosidade e temperatura.

Nos países em desenvolvimento da região da Ásia-Pacífico, a leptospirose tem veiculação hídrica; ocorrem surtos relacionados às atividades diárias, principalmente ocupacionais (atividades agrícolas e pecuárias), à alta densidade demográfica, a ausência de saneamento e às condições climáticas. Já nos países desenvolvidos, os casos estão relacionados com exposição ocupacional, atividades de recreação, viagem a áreas endêmicas e importação de animais (VICTORIANO et al., 2009).

Há poucos estudos sobre a tendência da doença no mundo.

Um estudo na China, entre 2005 e 2015, indicou uma tendência decrescente da leptospirose no país todo, mas, ela continua sendo uma importante doença zoonótica, podendo afetar imensamente a população jovem e produtiva (DHEWANTARA et al., 2018).

Na Europa, houve um decréscimo na incidência da leptospirose na segunda metade do século passado, mas, recentemente a leptospirose vem ressurgindo em áreas urbanas de países industrializados (DUPOUEY, 2014).

Na África, a leptospirose provavelmente ocorre com uma frequência maior do que nos demais continentes; estima-se que 750.000 pessoas contraiam a doença por ano (ALLAN et al., 2015). Entretanto, devido à falta de vigilância e diagnóstico adequados não há, até o momento, uma maior compreensão sobre a doença (DE VRIES, 2014).

Na Oceania, mudanças no clima, inundações, aumento da população, urbanização, aumento de atividades agrícolas e agricultura de subsistência impulsionaram a transmissão da leptospirose (LAU, 2016). Nas Ilhas do Pacífico, devido também ao isolamento, difícil acesso à serviços de saúde e intensificação de eventos climáticos extremos, os riscos são intensificados.

Na América do Norte, a infecção humana de leptospirose é rara. Segundo o Centro para Saúde Pública e Zoonoses – CPHAZ, no Canadá a doença está ligada a viagens para locais endêmicos e, quando ocorrem surtos, estes estão associados à captura e manuseio de guaxinins e à exposição a cães infectados. Nos Estados Unidos, o Centro para Controle e Prevenção de Doenças – CDC estima que cerca de 100 a 150 casos sejam identificados anualmente, sendo 50% desses em Porto Rico. Os casos estão relacionados a atividades ocupacionais e de lazer. No México, SÁNCHEZ-MONTES (2015) diz que a leptospirose ocorre de forma generalizada, mas sua distribuição e riscos são desconhecidos, necessitando de vigilância epidemiológica, já que 55,7% do país possui condições ambientais favoráveis para a disseminação da doença.

Na América Latina, segundo SCHNEIDER et al. (2017), a leptospirose é uma doença negligenciada, com informações e sistemas de vigilância escassos. Ocorre em regiões pobres, ligadas a ocorrência de inundações resultantes de fortes chuvas e desastres naturais; geralmente acomete regiões urbanas com pouca ou nenhuma infraestrutura. Ocorre também, como doença ocupacional, tendo como exemplo, trabalhadores em arrozais.

A Figura 2 apresenta o mapa global de incidência anual de leptospirose humana, contendo estimativas de morbidade (incidência) por leptospirose nos diversos países e territórios, construído por meio de uma revisão sistemática de

diversos estudos e bancos de dados, de janeiro de 1970 a outubro de 2008 (COSTA et al., 2015). As maiores estimativas de incidência ocorreram em regiões da Ásia (sul e sudeste), na Oceania, no Caribe, na América Latina Andina, Central e Tropical e na África Subsaariana Oriental. Em países da América do Norte, Europa e norte da Ásia foram estimadas as menores incidências. Concluíram que as maiores incidências ocorreram em países pobres.

No Brasil, a leptospirose é endêmica, havendo picos epidêmicos nos meses com maior pluviosidade. Em geral, a ocorrência é maior nas capitais e regiões metropolitanas, devido à alta densidade de população de baixa renda, habitações precárias, saneamento básico inexistente ou insuficiente somado à alta infestação por roedores. A maior parte dos casos acontece entre pessoas que habitam ou trabalham nestes locais (BRASIL, 2016).

A incidência média anual no país, no período entre 2007 e 2016, foi 2,0 por 100 mil habitantes, com letalidade anual média de 8,9% (Tabela 1). Foram registrados casos de leptospirose em todos os estados brasileiros, com maior número nas regiões Sul e Sudeste. As maiores incidências ocorreram na região Sul e as menores, na região Centro-Oeste (Figura 3). Segundo o Ministério da Saúde (BRASIL, 2018), a doença acometeu mais jovens e adultos do sexo masculino e residentes em áreas urbanas. Acredita-se que isto ocorra devido à maior exposição à qual essa população se submete, principalmente em episódios de alagamentos.

Figura 2. Incidência anual da leptospirose por país ou território – Estimativa baseada em revisão sistemática de estudos e banco de dados – 1970 a 2008 - adaptado de Costa F et al.

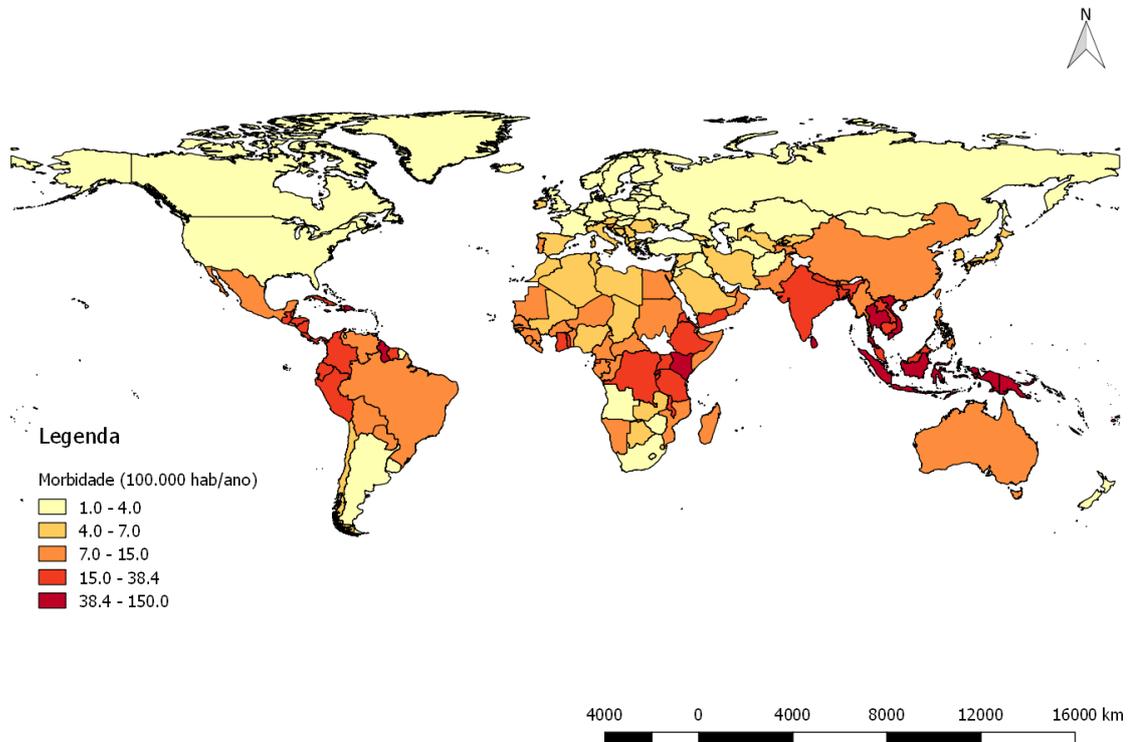
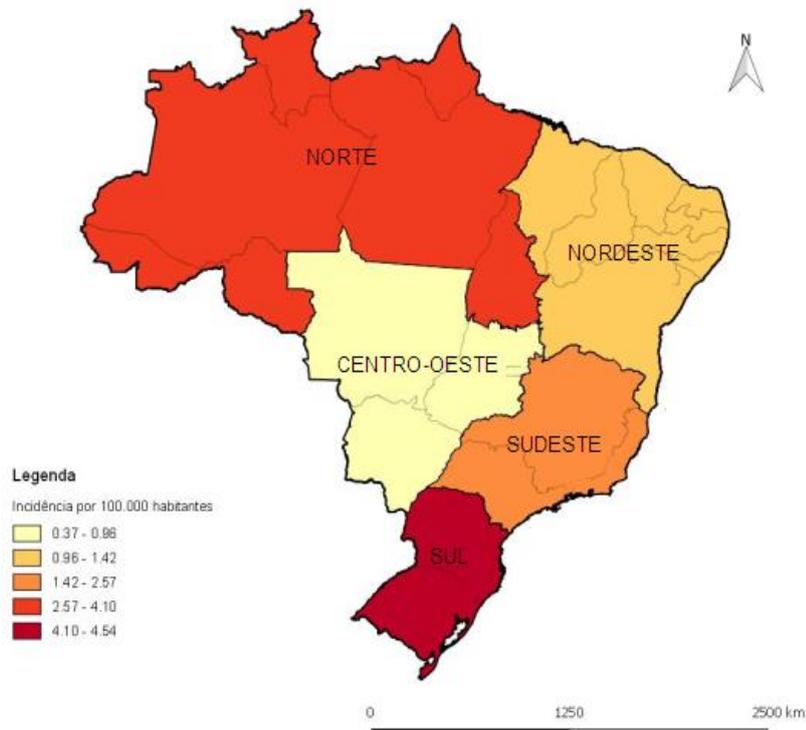


Tabela 1. Distribuição dos casos confirmados de leptospirose, coeficiente de incidência, frequência de óbitos e letalidade, segundo ano de início de sintomas. Brasil. 2007 a 2016.

Ano	Nº de casos confirmados	Incidência (Nº de casos / 100.000 hab)	Nº de óbitos	Letalidade (%)
2007	3332	1,8	349	10,5
2008	3679	1,9	347	9,4
2009	3946	2,0	345	8,7
2010	3818	2,0	390	10,2
2011	4967	2,5	442	8,9
2012	3268	1,6	281	8,6
2013	4150	2,1	360	8,7
2014	4676	2,3	333	7,1
2015	4343	2,1	339	7,8
2016	3074	1,5	271	8,8
Total	39257	2,0	3457	8,9

Figura 3. Coeficiente de incidência de leptospirose em residentes segundo Grandes Regiões. Brasil. 2007 a 2016.



No Estado de São Paulo, a leptospirose é endêmica na maior parte do ano e epidêmica no verão, por ocasião das enchentes, quando há exposição da população à água e lama contaminadas por urina de roedores. Acomete, geralmente, pessoas que residem em áreas de risco, com ausência de saneamento básico, moradias em condições precárias, presença de lixo e proximidade de córregos (SÃO PAULO, 2012c).

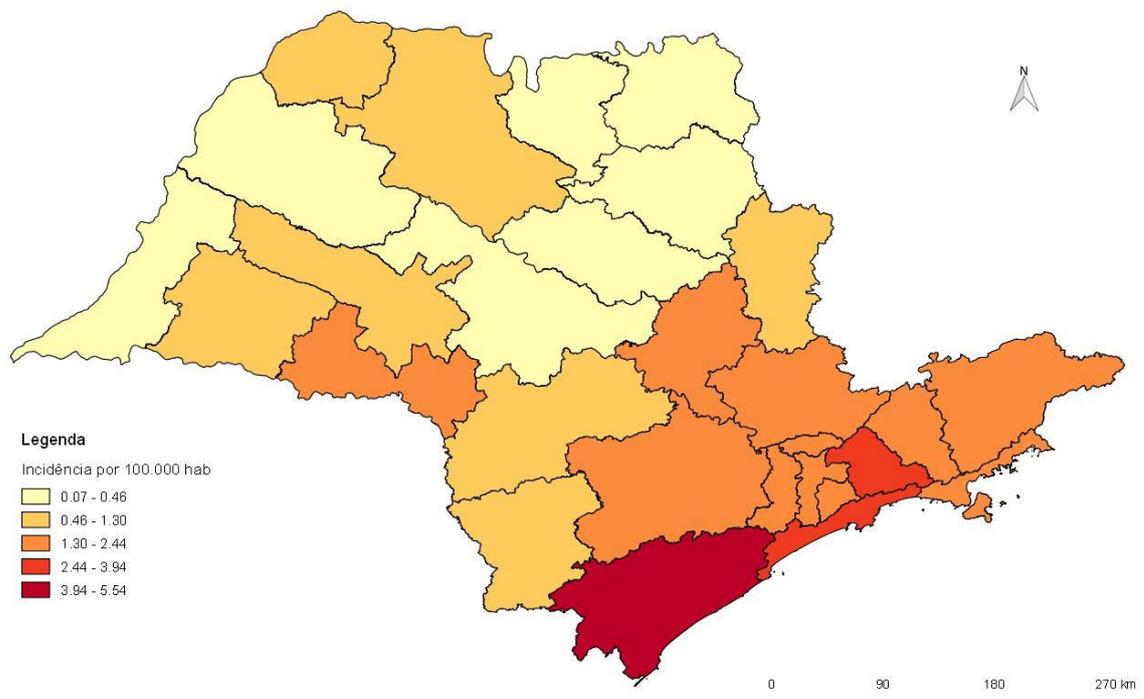
No período de 2007 a 2016, foram registrados 7891 casos confirmados, com incidência média anual de 1,8 por 100 mil habitantes e letalidade média de 12,2% (Tabela 2). Segundo o CVE/SES-SP (SÃO PAULO, 2018b), a leptospirose ocorre em todas as regiões de saúde do Estado, com maiores incidências na Capital e nas regionais de Vigilância Epidemiológica (GVE) de Registro, Mogi das Cruzes, Santos, Campinas e Osasco. As menores incidências (<0,5 por 100 mil habitantes) foram nas GVEs de Araraquara, Presidente Venceslau, Franca, Bauru, Ribeirão Preto, Araçatuba e Barretos (Figura 4).

Tabela 2. Distribuição dos casos confirmados de leptospirose, coeficiente de incidência, frequência de óbitos e letalidade, segundo ano de início de sintomas. Estado de São Paulo. 2007 a 2016

Ano	Nº de casos confirmados	Incidência (Nº de casos / 100.000 hab)	Nº de óbitos	Letalidade (%)
2007	806	1,9	112	13,9
2008	609	1,5	87	14,3
2009	867	2,1	99	11,4
2010	892	2,2	106	11,9
2011	982	2,4	117	11,9
2012	782	1,9	77	9,9
2013	955	2,2	110	11,5
2014	757	1,7	91	12,0
2015	637	1,4	90	14,1
2016	604	1,4	65	10,8
Total	7891	1,8	954	12,2

Fonte: SINANNET/CVE/SES-SP

Figura 4. Coeficiente de incidência de leptospirose em residentes, segundo área de abrangência dos Grupos de Vigilância Epidemiológica (GVE). Estado de São Paulo. 2007 a 2016.



No município de São Paulo, assim como no Estado e no Brasil, a leptospirose é endêmica com picos epidêmicos, geralmente transmitida pelo contanto com água ou lama contaminadas, no período de chuvas intensas. Sugere-se que sua incidência esteja relacionada epidemiologicamente a fatores socioeconômicos, de modo que possa ser utilizada como indicador social SOARES et al. (2010).

Não foram encontrados estudos sobre a tendência da leptospirose no Estado ou no Município de São Paulo.

1.9 ASPECTOS ESPACIAIS

Por meio do SIG (Sistema de Informação Geográfica), é possível enumerar e hierarquizar feições espaciais de áreas endêmicas e epidêmicas estabelecendo uma relação do espaço geográfico com a leptospirose e elaborar mapas de risco para a doença (DUARTE, 2008).

A análise espacial de dados geográficos, tendo em vista a localização espacial dos fenômenos, estima os relacionamentos entre as inúmeras variáveis geográficas (DRUCK et al., 2004). Segundo CARVALHO e SOUZA-SANTOS (2005), há décadas a saúde pública tem usado métodos de análise espacial, geralmente em estudos ecológicos, para detectar aglomerados espaciais e espaço-temporais, avaliando e monitorando ambientes. É possível identificar padrões que existem nos dados espaciais e estabelecer quantitativamente, a relação entre as diferentes variáveis, como: geográficas, demográficas, socioeconômicas, climáticas e ambientais (BRASIL, 2007).

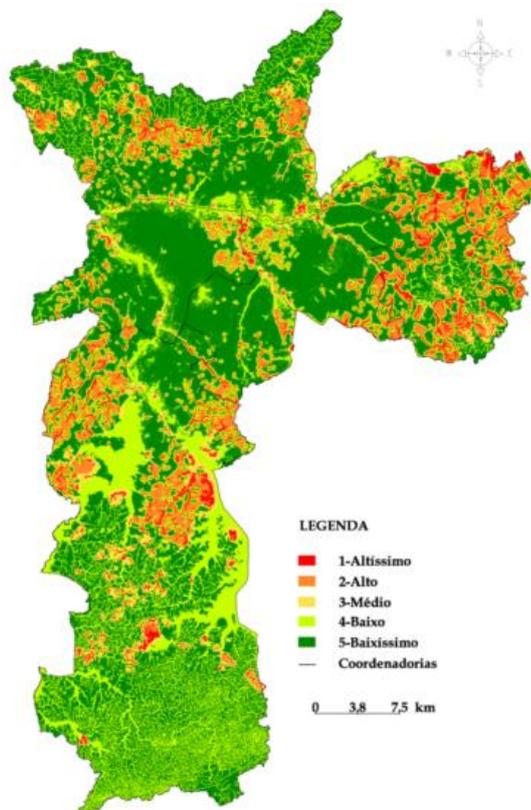
Estudos que avaliaram a leptospirose sob a perspectiva da sua distribuição espacial no Brasil observaram estreita relação entre fatores climáticos e socioeconômicos com a doença (GUIMARÃES et al., 2014).

SOARES et al. (2010), em estudo realizado no município de São Paulo, apontaram a importância da distribuição espacial na análise e avaliação de riscos para a saúde, especialmente nas relacionadas com o meio ambiente e situação

socioeconômica da população. O estudo concluiu que a leptospirose ocorre em todo o município e tem sua incidência aumentada no período chuvoso.

Para aumentar e melhorar a vigilância da leptospirose e otimizar as ações de combate a roedores, em 2012, técnicos da vigilância em saúde do município realizaram uma análise epidemiológica espacial e elaboraram o Mapa de Risco de Leptospirose (Figura 5), onde foram ponderados os fatores: comunidades com vulnerabilidade social, risco de alagamento e densidade populacional. Este mapa foi dividido em cinco faixas de risco de transmissão da leptospirose: altíssimo, alto, médio, baixo e baixíssimo, e é parte integrante do Programa de Vigilância e Controle da Leptospirose e Roedores do Município de São Paulo. Nesse mapa observa-se que as áreas de altíssimo e alto risco situam-se nas áreas periféricas do município, onde a população de baixa renda aglomera-se próxima a córregos, em habitações precárias e com saneamento ausente ou inadequado, e em parte degradada da região central (SÃO PAULO, 2013).

Figura 5. Mapa de risco de leptospirose. Município de São Paulo, 2013.



Fonte: Programa de Vigilância e Controle da Leptospirose e Roedores do Município de São Paulo.

TASSINARI (2009), utilizando método de detecção de aglomerados, realizou uma análise espaço temporal de casos de leptospirose no Rio de Janeiro, entre 1997 e 2002, descrevendo aglomerados que ocorreram em comunidades de favela, associados com inundações, devido a ocorrência de fortes chuvas.

A análise espacial empregada por NUNES (2007), em estudo realizado na cidade de Salvador, Bahia, mostrou que há um padrão espacial parecido nos períodos chuvosos e secos nas áreas de favelas. Esses padrões foram caracterizados, nos períodos secos, pela baixa cobertura de coleta de lixo e proporção de famílias com renda média menor que um salário mínimo e, nos períodos chuvosos, pela ocorrência de inundações.

PELLEGRINI (2003), em estudo realizado no Rio de Janeiro, entre 1995 e 1999, usando a técnica de detecção e localização de aglomerados, detectou aglomerados em 1996, ano de ocorrência de uma grande epidemia de leptospirose. Os aglomerados ocorreram no mesmo período, mas em locais distintos, caracterizados por áreas de ocupação recente com elevado número de suscetíveis, áreas de ocupação antiga considerada endêmica e uma área heterogênea quanto às condições de saneamento básico.

1.10 JUSTIFICATIVA

A leptospirose é classificada como doença endêmica no Brasil e ocorre especialmente em áreas com deficiências de saneamento e habitação somados à alta taxa de infestação por roedores. Em centros urbanos, devido à alta densidade demográfica, ocorrem surtos epidêmicos anuais, principalmente na época de chuvas intensas (BRASIL, 2016), quando ocorrem enchentes e inundações que potencializam a transmissão hídrica (GUIMARÃES et al., 2014).

Este quadro pode se agravar ainda mais no futuro, pois o aumento da intensidade e do volume de chuvas é um dos efeitos do aquecimento global, aumentando a possibilidade de ocorrência de enchentes, principalmente nas regiões mais vulneráveis a esse tipo de evento, como o Sul e Sudeste do país, incluindo a

cidade de São Paulo. Segundo relatório do IPCC -Intergovernmental Panel on Climate Change, as chuvas devem aumentar em cerca de 20% nos próximos anos (BARCELLOS et al., 2009). Desde 1940, o Sudeste vem mostrando aumentos sistemáticos na frequência de chuvas intensas, próximo de 58%/100 anos (MARENGO, 2007), o que pode aumentar a ocorrência de desastres naturais, como deslizamentos e enchentes (MARENGO, 2014). Em São Paulo, os eventos extremos de chuvas foram observados também durante o *El Niño* (fenômeno atmosférico-oceânico caracterizado por um aquecimento anormal das águas superficiais no Oceano Pacífico Tropical) (CARVALHO, et al., 2002).

Segundo dados disponíveis nos portais do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde do Estado e do Município de São Paulo, no Brasil, entre 2007 e 2016, a incidência média anual foi 2,0 por 100 mil habitantes, com letalidade anual média de 8,9%. No Estado de São Paulo, no mesmo período de 2007 a 2016, a incidência média anual foi de 1,8 por 100 mil habitantes, com letalidade média de 12,2%.

Em levantamento realizado de 1998 a 2006, concluiu-se que a leptospirose tornou-se a 6ª principal causa de óbito por doenças infecciosas (SÃO PAULO, 2007). O mapa de risco (Figura 5), produzido pela COVISA/SMS/SP, sugere que as áreas periféricas do município são de maior risco para contrair a leptospirose. Estudos que avaliem a distribuição espacial da doença se fazem necessários para confirmar esta hipótese.

É de fundamental importância que os níveis periféricos de atenção à saúde tenham a compreensão da distribuição da doença no espaço e no tempo, visando a melhoria da vigilância e do controle de roedores, o aumento da sensibilidade na identificação precoce da doença, a melhoria no protocolo da atenção adequada e oportuna ao paciente, a diminuição da letalidade e, por fim, o avanço nas estratégias de prevenção.

Não foram encontrados estudos que descrevam a tendência da leptospirose no município de São Paulo e, são poucos os que avaliam a sua incidência. Por esta razão, este estudo visa proporcionar uma melhor compreensão da epidemiologia e do comportamento da leptospirose, no tempo e no espaço; sendo avaliada a ocorrência da doença, sua incidência, tendência e distribuição espacial, identificando subpopulações, áreas e períodos de maior risco.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a ocorrência de leptospirose humana no município de São Paulo, no tempo e no espaço, entre 2007 e 2016.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a incidência e a letalidade proporcional de leptospirose no município de São Paulo, entre 2007 e 2016, segundo fatores sociodemográficos como faixa etária, sexo, raça/cor e local de residência.
2. Avaliar a tendência temporal da incidência de leptospirose no município de São Paulo, entre 2007 e 2016, segundo a faixa etária e local de residência.
3. Descrever a distribuição espacial da doença no município de São Paulo, entre 2007 e 2016, segundo o local de residência, e identificar possíveis aglomerados espaciais, espaço-temporais e de variação espacial na tendência temporal dos casos de leptospirose.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico de séries temporais.

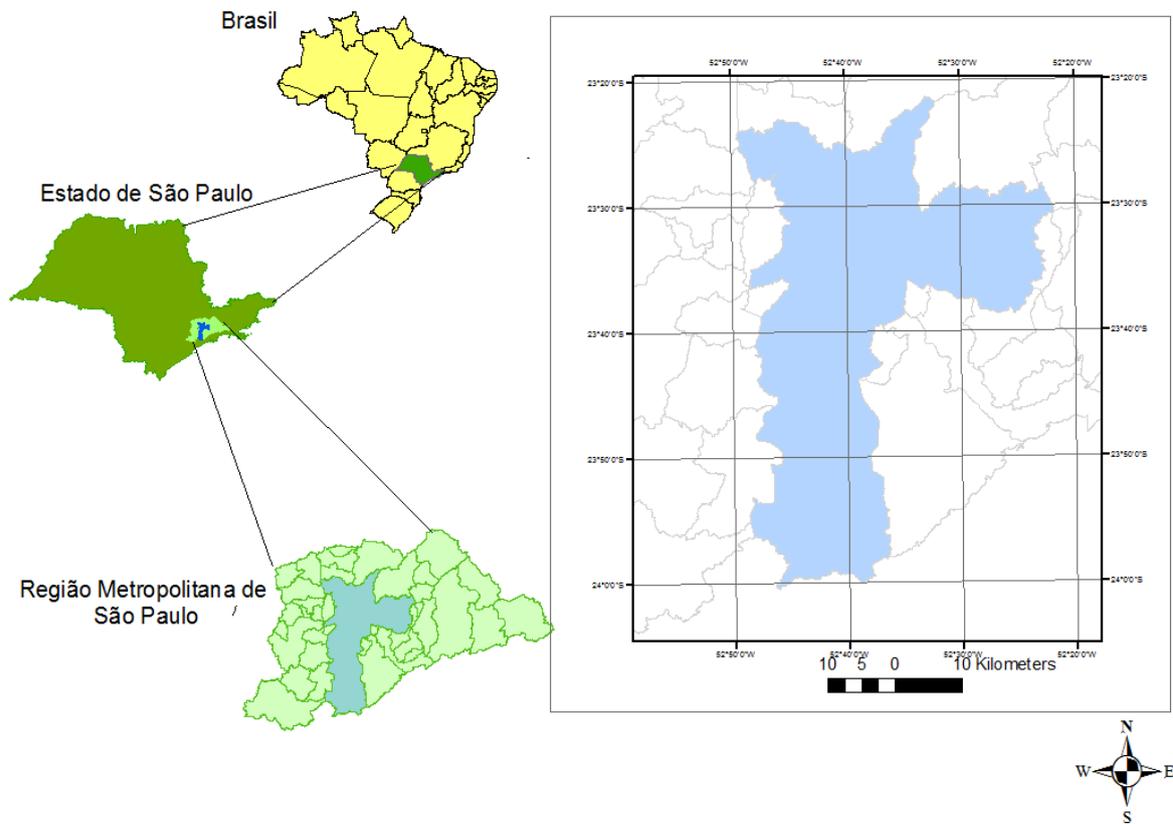
3.2 CARACTERIZAÇÃO DA ÁREA DE ESTUDO

Este estudo foi realizado no Município de São Paulo. Ele está localizado dentro do estado de São Paulo (Figura 6), é a cidade mais populosa do país, com cerca de 12 milhões de habitantes, ocupando uma área de 1.523,3 Km² (IBGE, 2018).

Situado a uma altitude média de 760 metros, o município possui clima subtropical úmido e precipitação pluviométrica média de 1700 mm anuais, concentrada principalmente no verão, período em que a cidade está sujeita a constantes alagamentos (SÃO PAULO, 2018a).

De acordo com o Centro de Pesquisas Meteorológicas e Climáticas Aplicadas à Agricultura (CEPAGRI), a temperatura média mensal no município de São Paulo varia entre 12°C (nos meses frios) e 28°C (nos meses quentes), com uma média anual de 20,7°C. A umidade relativa do ar está em torno de 73% (CEPAGRI, 2018).

Figura 6. Mapa de localização. Município de São Paulo.



Fonte: GOUVEIA (2016)

As seis Coordenadorias Regionais de Saúde (CRS), representadas pela Figura 7, respondem pela execução das políticas municipais de saúde em seu território, entre outras atribuições (Decreto Municipal nº 57.857 de 05 de setembro de 2017). São elas: CRS Norte, CRS Sul, CRS Sudeste, CRS Leste, CRS Oeste e CRS Centro.

Sua divisão administrativa, representada pela Figura 8, compreende trinta e duas regiões governadas por Subprefeituras, cada uma delas, por sua vez, divididas em Distritos Administrativos (DA), 96 no total, que foram redefinidos em 1991 pela Lei Municipal nº 10.932 de 15 de janeiro e Lei Municipal nº 11.220 de 25 maio de 1992.

Figura 7. Coordenadorias Regionais de Saúde do município de São Paulo.
Coordenadorias Regionais de Saúde
Município de São Paulo

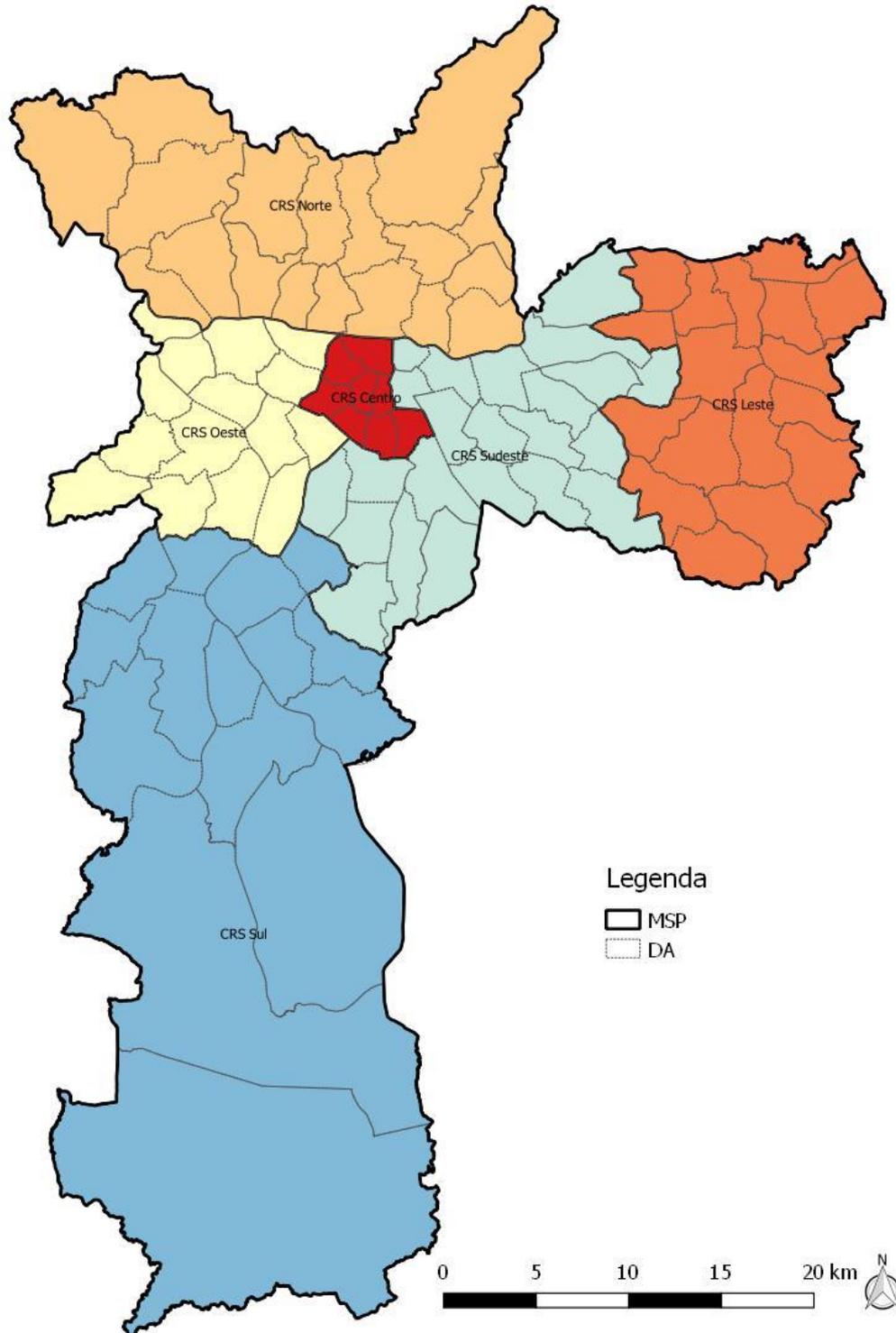


Figura 8. Subprefeituras e Distritos Administrativos do município de São Paulo.



3.3 FONTE DE DADOS

3.3.1 Casos de Leptospirose

Foram incluídos nesse estudo todos os casos confirmados de leptospirose notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), residentes no município, com início de sintomas entre 2007 a 2016.

As informações sobre os casos confirmados de leptospirose foram obtidas das Fichas de Investigação Epidemiológica (FIE) da Base de Dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) da Coordenação de Vigilância em Saúde (COVISA) da Secretaria Municipal de Saúde (SMS) da cidade de São Paulo (ANEXO 1).

Para cada paciente, foram obtidas as seguintes informações:

- Endereço;
- Data de primeiros sintomas (DD/MM/AAAA);
- Data de notificação (DD/MM/AAAA);
- Idade (anos);
- Sexo (masculino ou feminino);
- Raça/cor (branca, preta, amarela, parda ou indígena);
- Situação de risco – teve contato, participou da limpeza ou foi exposto à:
 - Água ou lama de enchente;
 - Local com sinais de roedores;
 - Rio, córrego, lagoa ou represa;
 - Fossa, caixa de gordura ou esgoto;
 - Lixo / entulho;
 - Roedores diretamente;
 - Outros.
- Distrito Administrativo (DA) de residência;
- Ocorrência de internação (sim ou não);

- Sinais e sintomas:
 - Febre;
 - Mialgia;
 - Cefaleia;
 - Congestão conjuntival;
 - Dor na panturrilha;
 - Icterícia;
 - Insuficiência renal;
 - Hemorragia pulmonar;
 - Outros.
- Critério de confirmação (clínico laboratorial ou clínico epidemiológico);
- Evolução (cura ou óbito);
- Local Provável de Infecção (LPI);
- Zona de infecção (urbana, rural ou periurbana);
- Ambiente de infecção (domicílio, trabalho, lazer, outros)

Posteriormente, os casos foram agrupados segundo:

- Data de ocorrência dos primeiros sintomas (em meses ou anos)
- Faixa etária (em anos)
 - 0 a 19 anos
 - 20 a 39 anos
 - 40 a 59 anos
 - 60 e mais
- Sexo
 - masculino
 - feminino
- Raça/cor

- branca
- parda
- preta
- amarela
- indígena
- Coordenadoria Regional de Saúde (que por vezes, denominaremos apenas como “Região”)
 - Centro
 - Leste
 - Norte
 - Oeste
 - Sudeste
 - Sul
- Distrito Administrativo de residência.

3.3.2 Dados Populacionais

Dados sobre o tamanho da população, entre 2007 e 2016, segundo ano, sexo, faixa etária, Coordenadoria Regional de Saúde e Distrito Administrativo de residência foram obtidos por meio do programa TabNet, da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo.

3.3.3 Dados Meteorológicos

Informações sobre precipitação pluviométrica para o município, por CRS, para o período de estudo foram obtidas do Centro de Gerenciamento de Emergências (CGE).

3.3.4 Dados Demográficos e Socioeconômicos

Informações sobre condição social (renda per capita, IPVS – Vulnerabilidade alta e muito alta (% da população exposta) (por CRS e DA) foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Fundação Seade.

3.3.5 Dados Espaciais

O endereço do local de residência de cada indivíduo notificado com a doença foi obtido da ficha de investigação epidemiológica. Foram obtidas as seguintes informações: tipo e nome do logradouro, número, complemento, Distrito Administrativo e Código de Endereçamento Postal (CEP).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.4.1 Taxas de Incidência e Letalidade

As taxas de incidência foram calculadas como:

$$\text{taxa.de.incidência} = \frac{n^{\circ} \text{ de.casos}}{\text{população.residente}} * 100.000$$

Foram calculadas taxas de incidência segundo ano, sexo, faixa etária, região e raça/cor.

A letalidade foi calculada como:

$$\text{letalidade} = \frac{n^{\circ} \text{ de casos que foram a óbito}}{n^{\circ} \text{ total de casos}} * 100$$

Foi calculada a letalidade segundo ano, sexo, faixa etária, região, raça/cor, características da área e do ambiente de infecção, sinais/sintomas e hospitalização.

Não foram obtidas taxa de incidência e letalidade por escolaridade, por esta ter sua completude em apenas 48,7% dos casos.

3.4.2 Análise de Tendência

Métodos de análise de tendência:

- Modelos de regressão linear
- Modelos lineares generalizados – Regressão de Poisson

Para investigar a tendência da incidência de leptospirose ao longo do tempo considerou-se, inicialmente, o município de São Paulo como um todo. Posteriormente, a tendência foi avaliada segundo a faixa etária e a CRS de residência. Optou-se por não estratificar a análise segundo sexo e raça/cor, embora sejam variáveis de grande interesse. Isto ocorreu devido ao pequeno número de casos do sexo feminino (especialmente quando avaliados ano a ano e em diferentes faixas etárias) e ao grande percentual de informações incompletas sobre a raça/cor.

Para avaliar a tendência, foram ajustados modelos de regressão de Poisson. Como o número de casos é proveniente de um processo de contagem, a distribuição de Poisson usualmente apresenta um bom ajuste aos dados.

Inicialmente, foi ajustado um modelo para avaliar o comportamento da incidência ao longo do tempo no município como um todo. A variável resposta foi o número de casos confirmados de leptospirose e a variável explicativa foi o ano do início dos sintomas. O tamanho da população a cada ano foi utilizado como controle. Este modelo pode ser escrito como:

$$\ln(E(Y_i)) = \beta_0 + \beta_1 ano + offset(\log(pop_i))$$

em que:

$E(Y_i) = \mu_i$ - número esperado de casos novos de leptospirose no i-ésimo ano de estudo;

Y_i - segue uma distribuição de Poisson;

ano - ano de início dos sintomas, assumindo valores de 0 a 10;

β_j - parâmetros a serem estimados;

pop_i - tamanho da população no i -ésimo ano de estudo;

$offset(\log(pop_i))$ - função que permite controlar as estimativas para o tamanho da população.

$i=0, \dots, 10; j=0, 1.$

Posteriormente, foi ajustado outro modelo para avaliar incidência ao longo do tempo em cada CRS e faixa etária. A variável resposta foi o número de casos confirmados de leptospirose e as variáveis explicativas foram o ano do início dos sintomas, a faixa etária e a CRS de residência. O tamanho da população a cada ano foi utilizado como controle. Este modelo é do tipo:

$$\ln(E(Y_i)) = \sum_{j=1}^p \beta_j X_{ij} + offset(\log(pop_i))$$

em que:

$E(Y_i) = \mu_i$ - número esperado de casos novos de leptospirose no i -ésimo ano de estudo;

X_{ij} - valores da j -ésima variável explicativa observada na i -ésima combinação de categorias das variáveis explicativas: ano (ano de início dos sintomas, assumindo valores de 0 a 10), CRS-Centro, CRS-Leste, CRS-Norte, CRS-Oeste, CRS-Sudeste, CRS-Sul, além das interações entre ano e CRS);

β_j - parâmetros a serem estimados;

pop_i - tamanho da população na i -ésima combinação de categorias das variáveis explicativas;

$offset(\log(pop_i))$ - função que permite controlar as estimativas para o tamanho da população.

$i=0, \dots, 10; j=1, \dots, p,$

Nos modelos apresentados, a variável resposta Y_i pode seguir qualquer distribuição da Família da Exponencial, como a Normal, a Poisson ou a Binomial Negativa, entre outras. Como o número de casos é proveniente de um processo de contagem, a distribuição de Poisson ou, na presença de superdispersão, a Binomial Negativa, costumam se ajustar melhor aos dados. Nessas análises, a distribuição que melhor se ajustou aos dados foi a Binomial Negativa.

Foram incluídas no modelo todas as interações entre ano, faixa etária e CRS, mas permaneceram apenas as interações significativas.

A partir das estimativas dos modelos ajustados foi calculada a variação percentual anual (APC - da sigla em inglês *Annual Percent Change*) da incidência, obtida por meio do coeficiente estimado para a variável ano, como sendo:

$$APC = (e^{\beta_{ano}} - 1) * 100$$

O nível de significância dos testes foi fixado em 0.05.

A análise foi feita com o auxílio do *software* R for Windows.

3.5 ANÁLISE ESPACIAL

Foram utilizados os seguintes métodos de análise espacial:

- Intensidade de Kernel;
- Mapeamento temático de incidência;
- Estatística de varredura espacial, espaço-temporal e de variação espacial nas tendências temporais.

3.5.1 Geocodificação dos Casos

Para geocodificar os endereços dos casos de leptospirose, foi utilizado o GPS Visualizer, que se trata de um conversor de dados de endereço de rua em coordenadas geográficas e, como base cartográfica foi utilizado o Bing Maps, que é um sistema desenvolvido pela Microsoft para visualização interativa de mapas.

3.5.2 Estimação de Intensidade de Kernel

O método de intensidade de Kernel possibilita detectar onde os casos de leptospirose estão concentrados, evidenciando diferentes densidades na superfície do município. A identificação dessas áreas oferece informações importantes para a vigilância e para a implementação de ações. Este método pode proporcionar uma visão geral da distribuição da leptospirose, onde os níveis de tonalidades classificam a densidade com a qual o evento ocorre, de modo que, quanto mais intensa tonalidade, maior a concentração de ocorrências (LARA, 2017). Porém, como não considera a população em risco, depende da compreensão prévia da área estudada, levando a uma interpretação subjetiva dos resultados obtidos (BRASIL, 2012).

A análise foi realizada utilizando a função gaussiana (normal), com raio de influência de 2000 metros. Essa técnica permite estimar a quantidade de eventos (casos) por unidade de área para cada célula das grades regulares que revestem a região estudada.

Este é um método que, além de estimar a intensidade da ocorrência dos casos em toda a área analisada, filtra a variabilidade de um conjunto de dados, retendo suas principais características locais (TASSINARI et al., 2004; CARVALHO et al., 2017). O estimador de intensidade de Kernel pode ser escrito como (TASSINARI et al., 2004):

$$\hat{\lambda}(s) = \sum_{i=1}^n \frac{1}{t} k\left(\frac{(s - s_i)}{t}\right)$$

em que:

- $\hat{\lambda}(s)$ – estimador de intensidade;
- $k()$ – função kernel de ponderação;
- t – largura de banda;
- s – centro da área a ser estimada;
- s_i – local do ponto;
- n – número total de pontos (eventos).

Os mapas anuais foram elaborados no software QGIS 2.16.1, onde foi inserido o arquivo vetorial do tipo ponto e as coordenadas geográficas dos casos de leptospirose para cada ano entre 2007 e 2016.

3.5.3 Mapeamento temático de incidência

Para conhecer a distribuição espacial e temporal da leptospirose no município de São Paulo, a incidência calculada para cada distrito administrativo foi associada ao seu polígono e apresentada mediante mapa temático, criado pelo software QGIS 2.16.1, para todos os anos estudados. Foi observada a situação da doença em cada distrito ao longo da série histórica.

3.5.4 Estatística de Varredura

Em análises espaciais observa-se a ocorrência de eventos no espaço, verificando se são aleatórios ou não, isto é, considerando a provável importância do arranjo espacial na interpretação dos resultados (BAILEY e GATRELL, 1995). A análise espacial é utilizada para identificar fatores de risco de um determinado evento, associando-os a outros fatores distribuídos no espaço, como fatores demográficos, ambientais, sociais ou culturais (BRASIL, 2012).

Para Werneck e Struchiner (1997), a análise espaço-temporal investiga a evolução de um determinado evento, em um certo período, dentro de uma determinada localidade geográfica. Nessa análise, acrescenta-se o fator tempo à análise espacial, tornando-a eficaz na identificação de padrões sazonais (tanto epidêmicos como endêmicos) e na previsão do comportamento futuro dos eventos.

As análises de variação espacial nas tendências temporais identificam aglomerados tais que a tendência dentro desses aglomerados seja diferente (maior ou menor) da tendência fora deles. Esta análise é usada para ver o comportamento do evento no espaço geográfico dentro de um período estudado, dividido por intervalos de tempo iguais (KULDORFF, 2015).

Para identificar aglomerados geográficos de taxas significativamente altas de leptospirose, no espaço e no espaço-tempo, foram realizadas análises de varredura, utilizando o software SaTScan™ (versão 9.4.4, 2016). Foram aplicadas as estatísticas de varredura puramente espacial, espaço-temporal e de variação espacial nas tendências temporais (KULLDORFF, 2015). Tais estatísticas são utilizadas para detectar e avaliar aglomerados de casos em uma conformação puramente temporal, puramente espacial ou espaço-temporal.

Com a varredura gradual de uma janela ao longo do tempo e/ou do espaço, evidencia-se o número de observações reais e esperadas no interior da janela em cada local. A janela de varredura é um intervalo (no tempo), um círculo ou uma elipse (no espaço) ou um cilindro com uma base circular ou elíptica (no espaço-tempo). Vários tamanhos diferentes de janelas são usados. A janela que apresentar máxima verossimilhança será o aglomerado mais provável (que tem a menor

probabilidade de ter ocorrido ao acaso) e um nível descritivo (p-valor) é atribuído a este aglomerado (KULLDORFF, 2015).

No teste da razão de verossimilhança, a hipótese alternativa é de que há um risco elevado no interior da janela em comparação ao exterior para cada localidade e tamanho da janela de varredura. Segundo o princípio de Poisson, a função de verossimilhança para uma janela específica é proporcional a (KULLDORFF, 2015):

$$\left(\frac{c}{E[c]} \right) \left(\frac{C-c}{C-E[c]} \right)^{C-c} I()$$

Sendo:

C - número total de casos;

c - número de casos observados dentro da janela;

E(c) - número de casos esperados ajustado por covariáveis dentro da janela sob a hipótese nula.

I() – função indicadora

Quando a análise é condicionada ao número total de casos observados, C-E[c] é o número de casos esperados fora da janela. Assim sendo, quando o SaTScan está configurado para a varredura somente de aglomerados com altas taxas, I() é igual a 1 quando, sob a hipótese nula, a janela tem mais casos do que o esperado, e I() é igual a 0, quando ocorre o oposto (KULLDORFF, 2015).

A estatística de varredura puramente espacial demonstra no mapa uma janela circular flexível, cujo centro se desloca ao longo da área à procura de aglomerados de casos em alguma região e especifica o número de constatações observadas e esperadas no interior da janela em cada local, com o objetivo de encontrar o aglomerado que tem a menor probabilidade de ocorrer ao acaso (FLAUZINO et al., 2009).

Na varredura espaço-temporal, os aglomerados de eventos ocorrem simultaneamente no espaço e no tempo. A janela é um cilindro, com a base circular representando o espaço e a altura correspondendo ao período de tempo. A base pode variar continuamente envolvendo uma nova área no mapa e a altura pode aumentar à medida que se insere novo período de tempo (LUCENA E MORAES, 2012).

Na variação espacial nas tendências temporais, a janela de varredura é unicamente espacial e o cálculo da tendência temporal é realizado dentro e fora da janela, sendo possível observar quais aglomerados possuem taxas de crescimento ou diminuição internas consideravelmente diferentes das externas.

Sob a hipótese nula, todos os indivíduos da população têm a mesma probabilidade de contrair a leptospirose, constante no espaço e no tempo enquanto que, sob a hipótese alternativa, existe pelo menos uma área em determinado período em que os indivíduos têm maior probabilidade de contrair a doença do que os indivíduos situados fora desta área. O modelo adequado para realizar a varredura nesse estudo foi o modelo discreto de Poisson, pois os dados de leptospirose humana representam uma contagem de casos. Para este modelo requer-se também a contagem da população e as coordenadas geográficas de cada local estudado que, neste cenário, são os distritos administrativos (KULLDORFF 1997, 2015; TASSINARI 2009).

Para identificar os aglomerados espaciais no município de São Paulo foi usada como unidade de agregação o Distrito Administrativo. Para identificar aglomerados espaço-temporais, além da condição relatada anteriormente, foi considerada a data do início dos sintomas dos casos por ano. Na identificação de aglomerados de variação espacial nas tendências temporais todo o período de tempo foi considerado.

Para as análises puramente espacial, espaço-temporal e de variação espacial nas tendências temporais foram fornecidos dados contendo as coordenadas geográficas (arquivo de coordenadas dos centroides), o número de casos com o tempo estratificado em ano de início dos sintomas (arquivo de casos) e a população de cada Distrito Administrativo (arquivo de população).

Para executar as estatísticas de varredura foram fornecidos ao software SaTScan™:

- os casos de leptospirose segundo sexo e faixa etária, data de início de sintomas (ano) e nome do distrito administrativo;
- a população segundo sexo e faixa etária, de cada Distrito Administrativo (Censo 2010);
- as coordenadas geográficas dos Distritos Administrativos (centroides).

Para testar a significância dos aglomerados detectados e obter um p-valor, foi utilizado o teste de Monte Carlo com 999 simulações.

Foram considerados aglomerados sem sobreposição no espaço e no tempo. O tamanho máximo dos aglomerados não excedeu 50% da população da área de estudo e foi igual a 50% do período estudado, com precisão do tempo em anos na análise espacial, espaço-temporal e de variação espacial nas tendências temporais (KULLDORFF, 1997, 2015).

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi desenvolvido com base nas informações contidas nas fichas de notificação compulsória do SINAN de casos de leptospirose humana. As informações que identificam os indivíduos, com exceção do endereço, foram retiradas para preservar a privacidade e o anonimato.

Foram seguidas as normas e diretrizes que regulamentam as pesquisas que envolvem seres humanos, conforme resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde para a Pesquisa Científica em Seres Humanos.

Essa pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa na Plataforma Brasil. CAAE: 98280718.7.0000.5421 (ANEXO 3).

4.RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Foram registrados 2201 casos confirmados de leptospirose durante o período de estudo. Todos apresentaram informações completas sobre sexo e idade. As informações acerca da região de residência e da raça/cor estavam incompletas em 5% e 18 % dos casos, respectivamente.

A Tabela 3 contém a distribuição proporcional do número de casos e de óbitos por leptospirose no município de São Paulo, no período de 2007 a 2016, além das taxas de incidência e de letalidade da doença, segundo características sócio demográficas.

A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (82%), com idade entre 20 a 59 anos (64,6%), de raça/cor branca (39,0%) ou parda (32,8%), residentes nas regiões Sul (27,8%), Leste (23,8%) e Norte (18,5%).

Do total de casos, 333 foram a óbito (15,1%). A taxa de letalidade foi semelhante entre homens (15,2%) e mulheres (14,6%) e, em geral, aumentou com a idade. As maiores letalidades ocorreram nas regiões Centro (19,7%), Norte (16,9%) e Sul (16,8%) e, a menor, ocorreu na região Oeste (6,7%).

A incidência da doença (número de casos/100 mil habitantes) no município foi de 1,9, sendo mais elevada no sexo masculino (3,4) do que no feminino (0,7). Assim, o risco bruto da doença (sem controlar para outras variáveis) no sexo masculino foi 4,9 vezes o risco no sexo feminino.

A incidência aumentou com a idade até os 60 anos e diminuiu a partir daí. As faixas etárias que apresentaram maior incidência foram as de 20 a 39 anos (2,3) e 40 a 59 anos (2,8). As menores incidências ocorreram nas faixas de 0 a 19 anos

(0,9) e de 60 anos e mais (1,4). Assim, o risco bruto de doença entre indivíduos de 20 a 59 anos foi mais de 2,8 vezes o risco para indivíduos de 0 a 19 anos.

As regiões Sul, Leste e Norte apresentaram as maiores incidências (2,4, 2,2 e 1,8 respectivamente). O risco bruto nessas regiões foi mais do que 1,6 vez o da região Central. As menores incidências ocorreram nas regiões Oeste e Sudeste (1,4 e 1,3, respectivamente). Nessas regiões, o risco da doença foi semelhante ao do Centro.

Com relação à raça/cor, os indígenas apresentaram a maior incidência (número de casos/100 mil habitantes) da doença (3,1), entretanto, tratam-se de apenas 4 casos. Destacam-se as incidências na raça/cor preta (2,8) e parda (2,1), maiores do que branca (1,3). Os indivíduos de raça/cor amarela foram os que apresentaram a menor incidência (0,6). A letalidade foi alta nas raças/cores amarela (20,0%, mas envolve um total de 3 óbitos), branca (17%), preta (12,8%) e parda (12,2%).

A Tabela 4 contém a distribuição proporcional do número de casos e de óbitos por leptospirose no município de São Paulo, de 2007 a 2016, além da letalidade da doença, segundo características da área e do ambiente de infecção, da doença e de hospitalização.

A grande maioria dos casos ocorreu em área urbana (85,6%) e os ambientes de infecção prováveis mais relatados foram o domicílio (55,4%) e o local de trabalho (12,4%).

Os sinais e sintomas que mais predominaram foram febre (89,7%), mialgias (82,8%), icterícia (62,1%), cefaleia (61,6%) e dor na panturrilha (53,6%). A grande maioria dos casos (84,3%) necessitou de internação hospitalar.

Tabela 3. Distribuição dos casos e óbitos por leptospirose, letalidade, coeficiente de incidência e risco relativo, segundo sexo, idade, raça/cor e região. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

Variável	Casos		Óbitos		Letalidade %	Incidência 100 mil habitantes	Risco Relativo
	N	%	N	%			
Total	2201	100	333	100	15,1	1,9	
Sexo							
Feminino	396	18,0	58	17,4	14,6	0,7	1,0
Masculino	1805	82,0	275	82,6	15,2	3,4	4,9
Faixa etária (anos)							
0 a 19	283	12,9	25	7,5	8,8	0,9	1,0
20 a 39	917	41,7	79	23,7	8,6	2,3	2,6
40 a 59	804	36,5	157	47,1	19,5	2,8	3,2
60 e +	197	9,0	72	21,6	36,5	1,4	1,6
Região							
Centro	66	3,0	13	3,9	19,7	1,5	1,1
Leste	523	23,8	76	22,8	14,5	2,2	1,7
Norte	408	18,5	69	20,7	16,9	1,8	1,4
Oeste	149	6,8	10	3,0	6,7	1,4	1,1
Sudeste	333	15,1	56	16,8	16,8	1,3	1,0
Sul	611	27,8	93	27,9	15,2	2,4	1,8
Ignorado	111	5,0	16	4,8	14,4	-	
Raça/cor							
Branca	859	39,0	146	43,8	17,0	1,3	1,0
Preta	203	9,2	26	7,8	12,8	2,8	2,2
Amarela	15	0,7	3	0,9	20,0	0,6	0,5
Parda	722	32,8	88	26,4	12,2	2,1	1,6
Indígena	4	0,2	0	0	0	3,1	2,4
Ignorado	398	18,1	70	21	17,6	-	

A letalidade foi mais alta entre os pacientes que apresentaram hemorragia pulmonar (40,2%), alterações cardíacas (37,9%), alterações respiratórias (32,8%), outras hemorragias (27,9%), insuficiência renal (25,2%) e icterícia (19,3%).

Tabela 4. Distribuição dos casos de leptospirose, óbitos e letalidade, segundo características da área e do ambiente de infecção, sinais/sintomas e hospitalização. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

Variável	Casos		Óbitos		Letalidade
	N	%	N	%	%
Total	2201	100	333	100	15,1
Características da área					
Ignorado/Branco	237	10,8	25	7,5	10,5
Urbana	1884	85,6	299	89,8	15,9
Rural	51	2,3	5	1,5	9,8
Periurbana	29	1,3	4	1,2	13,8
Características do					
Ignorado/branco	463	21,0	70	21,0	15,1
Domicílio	1219	55,4	185	55,6	15,2
Trabalho	273	12,4	46	13,8	16,8
Lazer	95	4,3	7	2,1	7,4
Outro	151	6,9	25	7,5	16,6
Sinais e sintomas					
Febre	1974	89,7	287	86,2	14,5
Mialgias	1823	82,8	259	77,8	14,2
Icterícia	1367	62,1	264	79,3	19,3
Cefaleia	1356	61,6	155	46,5	11,4
Dor na panturrilha	1180	53,6	175	52,6	14,8
Vômito	1128	51,2	169	50,8	15,0
Prostração	1109	50,4	189	56,8	17,0
Insuficiência renal	785	35,7	198	59,5	25,2
Diarreia	696	31,6	101	30,3	14,5
Alterações respiratórias	606	27,5	199	59,8	32,8
Outros sinais/sintomas	569	25,9	110	33,0	19,3
Congestão conjuntival	401	18,2	60	18,0	15,0
Hemorragia pulmonar	239	10,9	96	28,8	40,2
Outras hemorragias	219	10,0	61	18,3	27,9
Alterações cardíacas	140	6,4	53	15,9	37,9
Hospitalização					
Sim	1856	84,3	326	97,9	17,6
Não	294	13,4	4	1,2	1,4
Ignorado	51	2,3	3	0,9	5,9

A Tabela 5 apresenta a distribuição proporcional do número de casos por leptospirose no município de São Paulo, de 2007 a 2016, segundo a exposição a situações de risco ocorrida trinta dias antes do surgimento de sintomas.

As situações de risco mais frequentemente registradas foram contato com água e/ou lama de enchente (38,7%) e contato ou limpeza de local com sinais de roedores (35,9%).

Tabela 5. Distribuição dos casos confirmados de leptospirose, segundo situação de risco nos trinta dias anteriores ao início de sintomas. Município de São Paulo, 2007 – 2016.

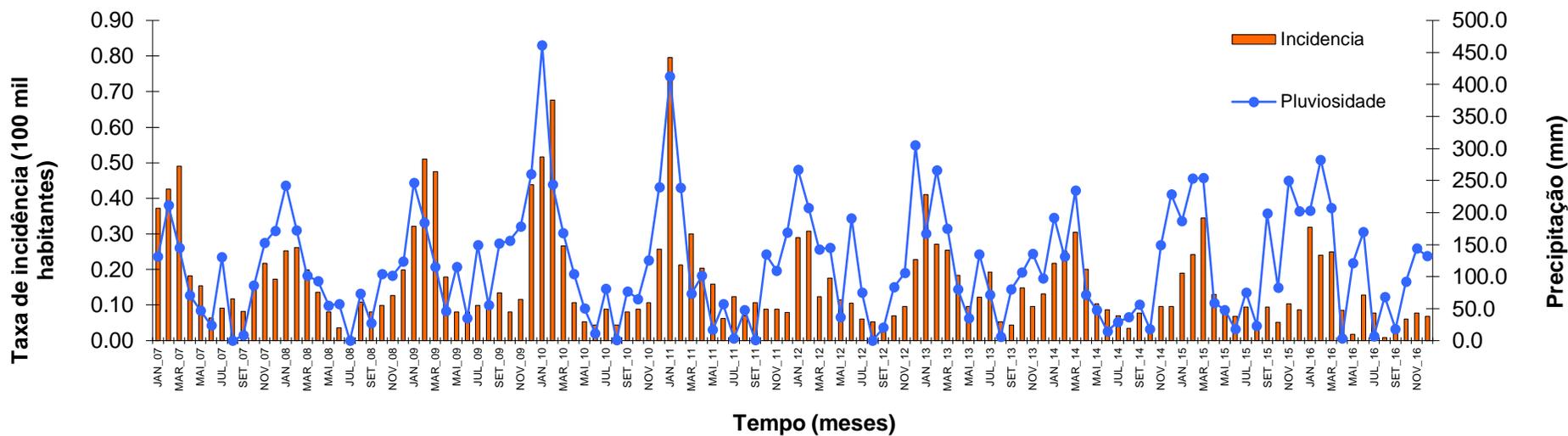
Variável	Casos	
	N	%
Situações de risco		
Água/lama enchente	852	38,7
Sinais de roedor	791	35,9
Lixo	440	20,0
Roedor diretamente	375	17,0
Rio/córrego/lago	365	16,6
Fossa/esgoto	315	14,3
Terreno baldio	230	10,4
Criação de animais	155	7,0
Outros	136	6,2
Caixa d'água	65	3,0
Plantio/colheita	36	1,6
Grão/alimento	30	1,4
Total	3790	172,2

A Figura 9 apresenta a taxa de incidência de leptospirose, segundo mês e ano de início de sintomas, e a precipitação mensal, em milímetros, no município de São Paulo, de 2007 a 2016.

Tanto a incidência quanto a precipitação apresentam forte comportamento sazonal, sendo maiores durante o verão e menores durante o inverno.

Os meses com maior precipitação no período de estudo foram janeiro/2010, janeiro/2011, dezembro/2012 (461,3; 412,5 e 305,1 mm, respectivamente). As maiores incidências ocorreram em janeiro/2011, fevereiro/2010 e janeiro/2010. A doença pode se manifestar até trinta dias após a exposição ao risco demonstrando que as altas incidências podem estar relacionadas às precipitações intensas. Observa-se, na Figura 9, uma provável relação temporal entre os picos de pluviosidade e os picos de incidência.

Figura 9. Taxa de incidência por leptospirose, segundo mês e ano de início de sintomas e precipitação mensal (mm). Município de São Paulo, 2007 a 2016.



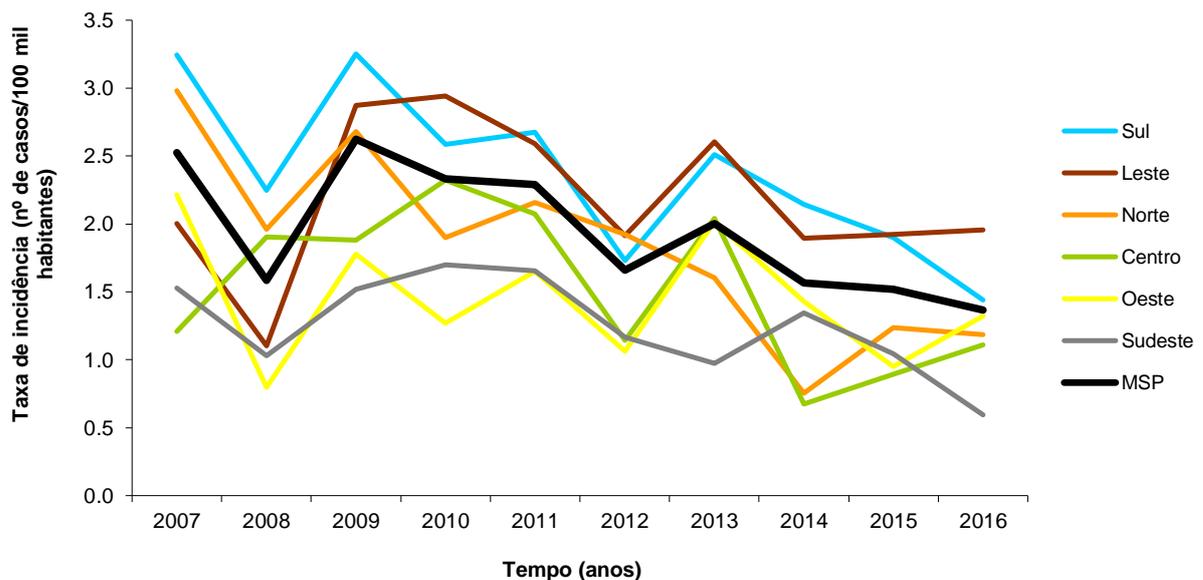
Fonte: SINANNET, Centro de gerenciamento de emergência – CGE

4.2 TENDÊNCIA DA INCIDÊNCIA DE LEPTOSPIROSE

A Figura 10 apresenta as taxas anuais de incidência de leptospirose no município e nas regiões, ao longo do período de estudo.

De um modo geral, as regiões Sul, Leste e Norte apresentaram as maiores incidências durante o período. As menores foram observadas nas regiões Oeste e Sudeste. Tanto no município quanto nas suas regiões, observa-se uma tendência de queda da incidência no decorrer dos anos.

Figura 10. Taxa de incidência de leptospirose, segundo região. Município de São Paulo, 2007 a 2016.



As Figuras 11 a 17 apresentam as taxas anuais de incidência de leptospirose no município e em cada região, por faixa etária, ao longo do período de estudo.

Quase sempre, as faixas etárias que apresentaram as maiores incidências nas regiões foram as de 20 a 39 e 40 a 59 anos, com exceção da região Sul, que também ocorreu na faixa etária 60+, e do Centro que em três anos consecutivos

(2008 a 2010) apresentou altas incidências, além da faixa etária 60+, também na de 0 a 19 anos.

Figura 11. Taxa de incidência de leptospirose, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

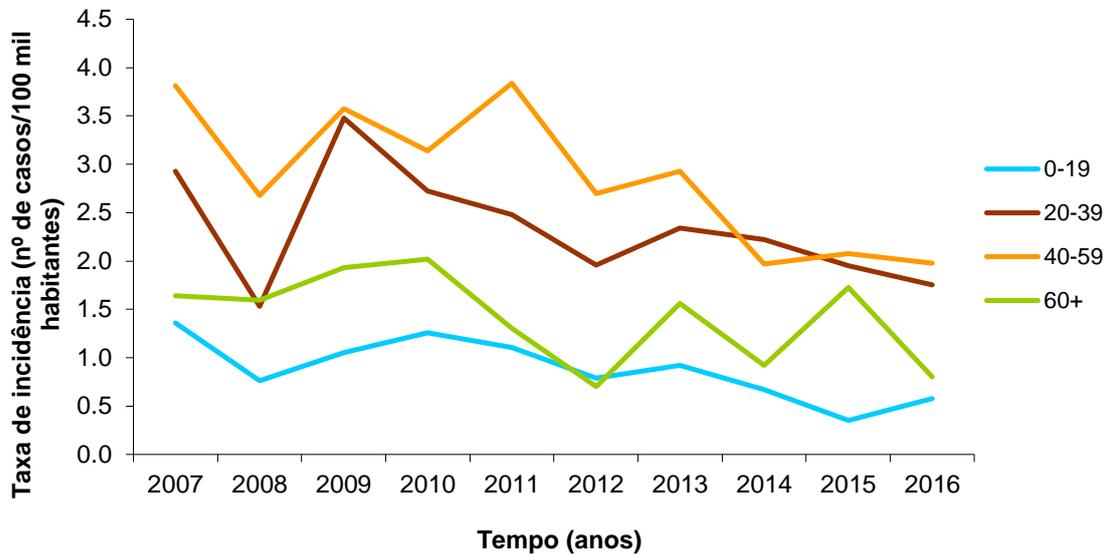


Figura 12. Taxa de incidência de leptospirose na região Sul, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

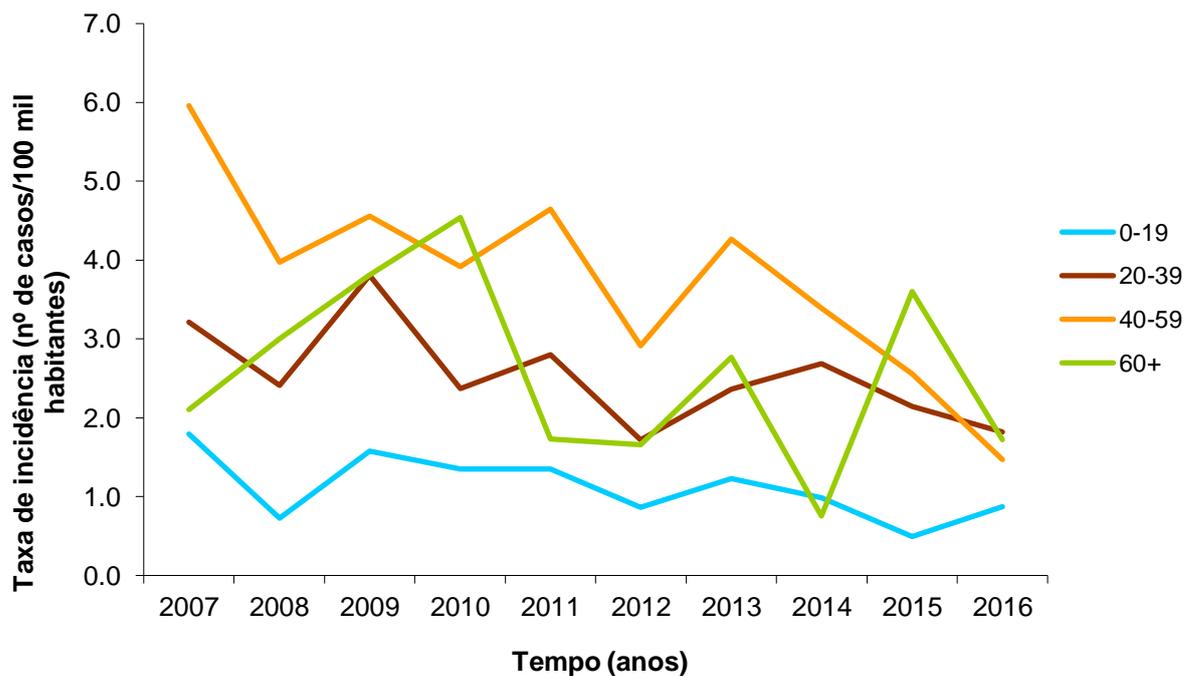


Figura 13. Taxa de incidência de leptospirose na região Leste, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

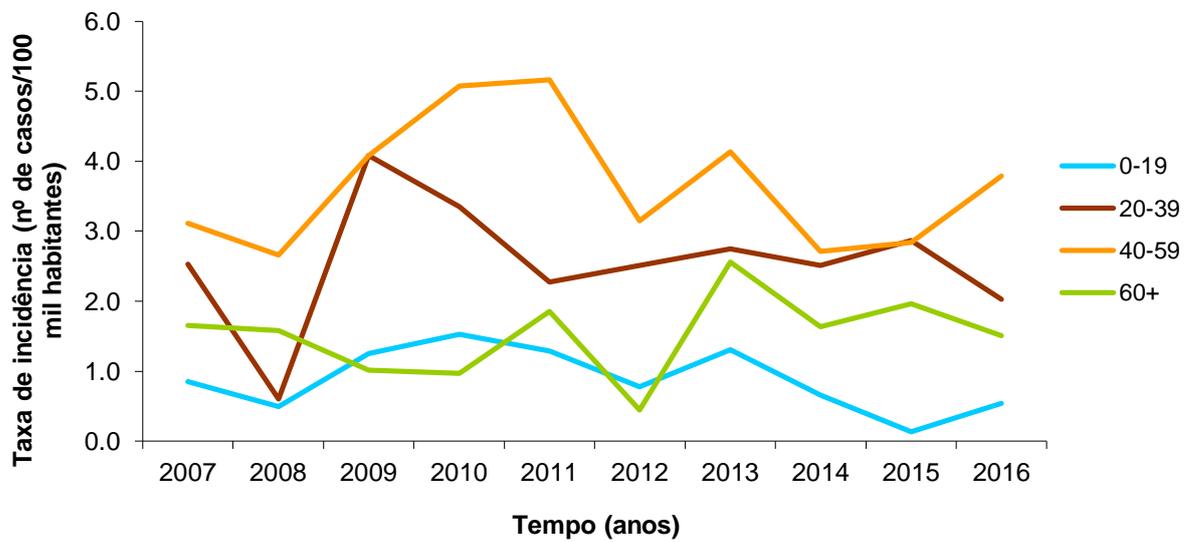


Figura 14. Taxa de incidência de leptospirose na região Norte, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

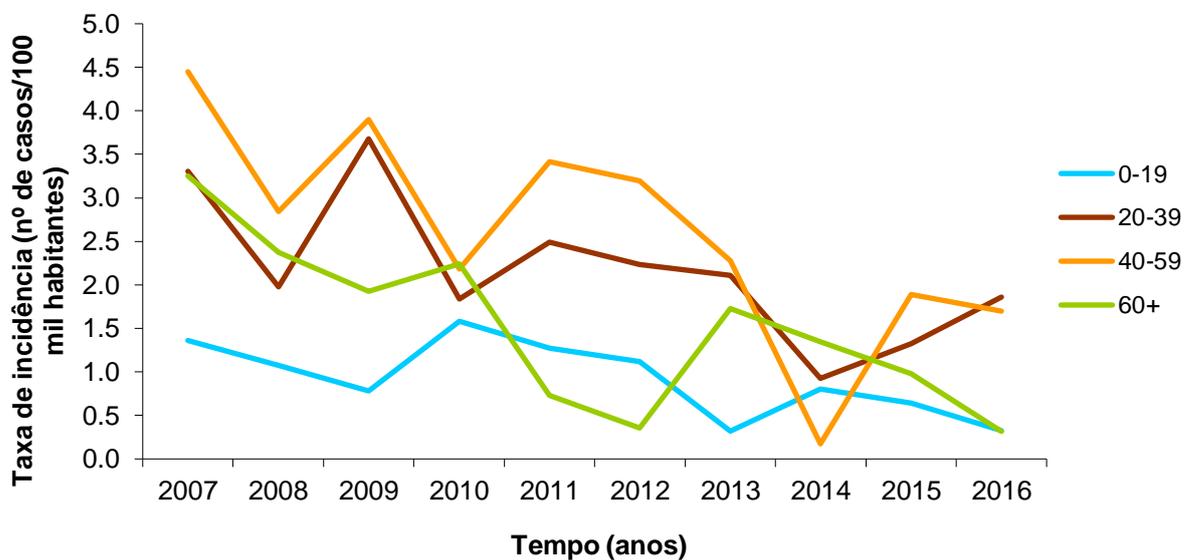


Figura 15. Taxa de incidência de leptospirose na região Centro, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

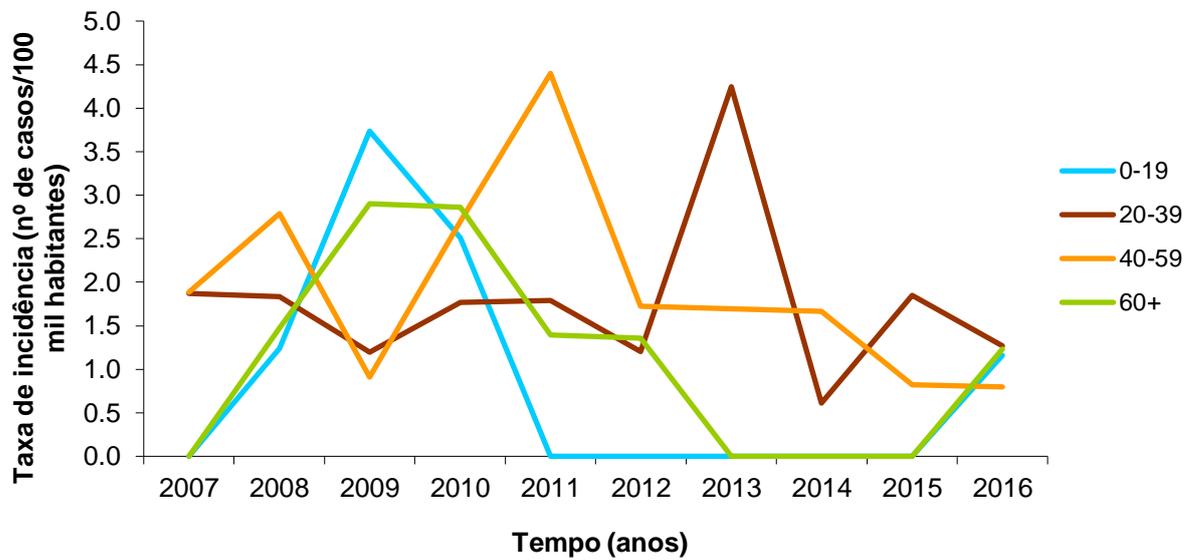


Figura 16. Taxa de incidência de leptospirose na região Oeste, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

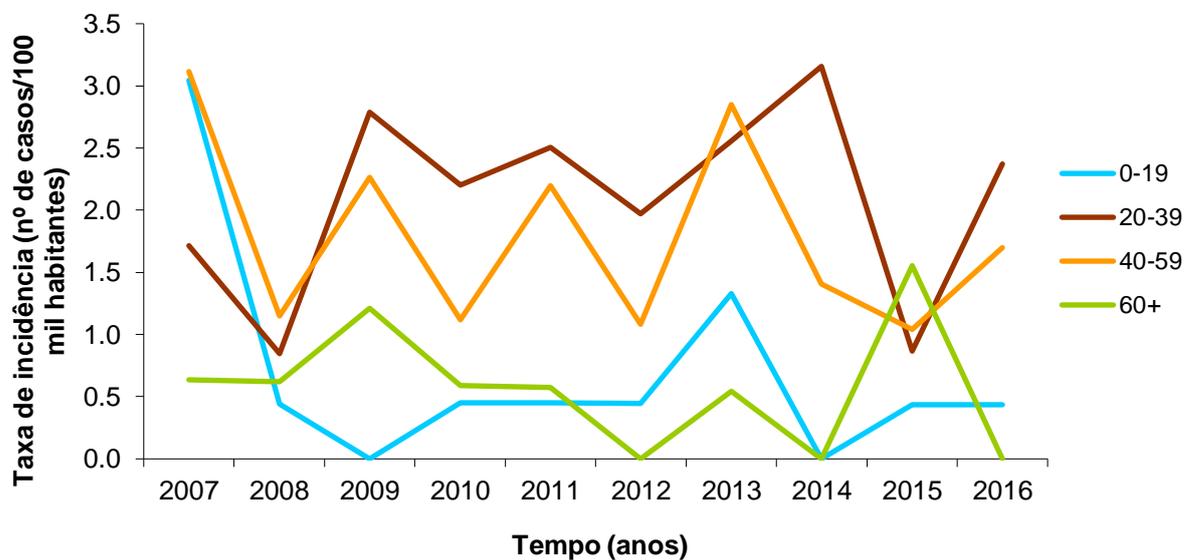
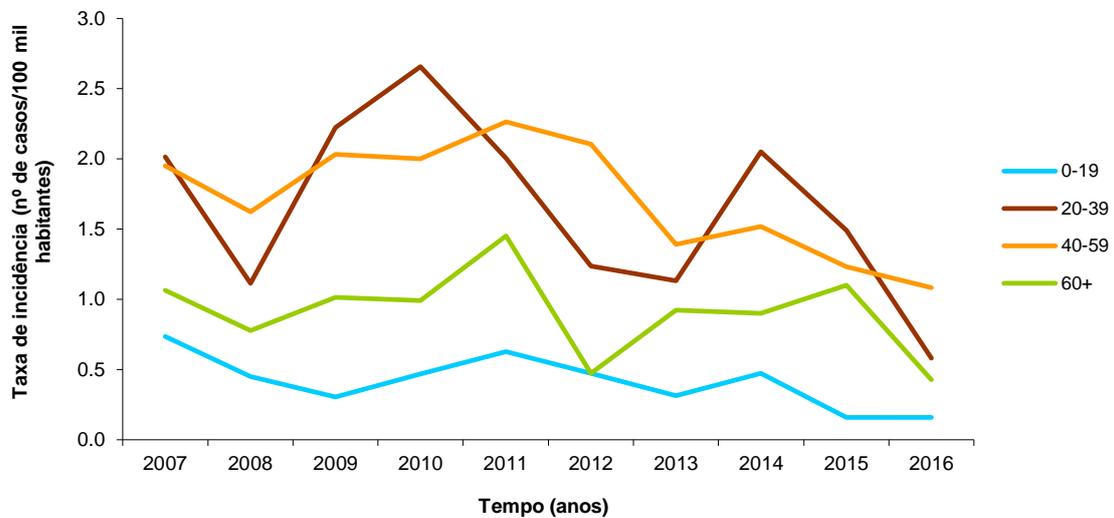


Figura 17. Taxa de incidência de leptospirose na região Sudeste, segundo faixa etária e ano. Município de São Paulo, 2007 a 2016.



A Tabela 6 contém as estimativas do modelo de regressão para a incidência da leptospirose ao longo do tempo no município de São Paulo. A Tabela 7 contém os coeficientes de incidência ajustados no início e no final do período e a variação percentual anual estimados, segundo o modelo da Tabela 6.

Considerando o município de São Paulo como um todo, observou-se uma tendência de queda da incidência durante o período ($p < 0,01$, Tabela 6), estimada em 5,6% ao ano (IC=2,4 a 8,8%, Tabela 7). A incidência ajustada (número de casos por 100 mil habitantes) caiu de 2,5, em 2007, para 1,5, em 2016 (Tabela 7).

A Tabela 8 contém as estimativas do modelo final de regressão para a incidência da leptospirose ao longo do tempo, faixas etárias e regiões. Nenhuma das interações envolvendo essas três variáveis foi significativa, portanto, não permaneceram no modelo. Assim, foi observada uma tendência de queda da incidência (RR= 0,95, $p < 0,001$) semelhante em todas as faixas etárias e em todas as regiões, estimada em 5,5% ao ano (IC= 4,1 a 6,9%).

Os riscos relativos para cada região foram estimados tomando a região Centro como referência. O risco de doença foi maior nas regiões Sul (RR=1,67, $p < 0,001$), Leste (RR=1,55, $p = 0,001$) e Norte (RR=1,27, $p = 0,068$) do que no Centro. Já as regiões Sudeste (RR=0,85, $p = 0,233$) e Oeste (RR=0,97, $p = 0,853$) apresentaram riscos semelhantes aos do Centro.

Tabela 6. Estimativas do modelo de regressão para a incidência no município de São Paulo, 2007 a 2016.

	Coefficiente	Erro padrão	P-valor
Intercepto	105,51	34,73	0,002
Tempo (anos)	-0,06	0,02	<0,001

Tabela 7. Coeficiente de incidência ajustado no início e no final do período e variação percentual anual estimados. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

Taxa ajustada		VPA	IC(VPA)	p-valor
2007	2016	(%)		
2,5	1,5	-5,6	(-8,8 : -2,4)	<0,001

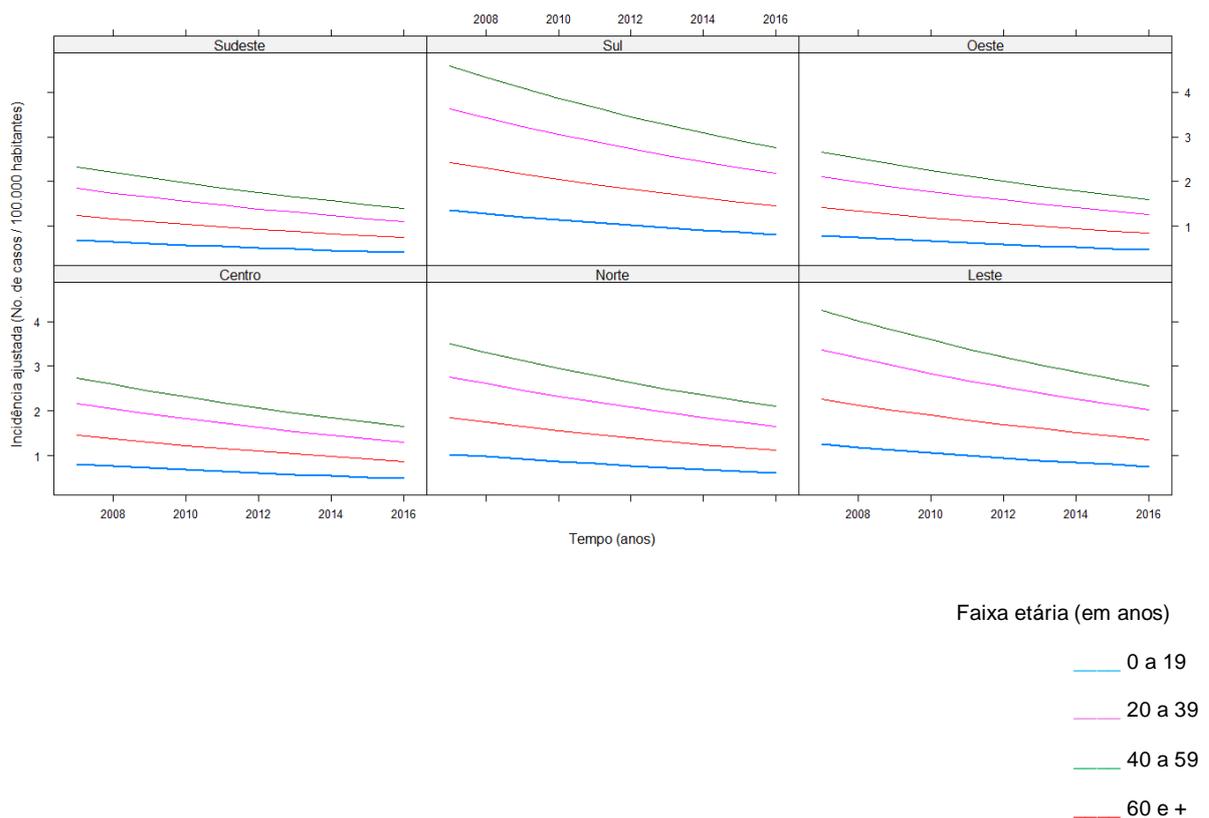
Tabela 8. Estimativas do modelo de regressão para a incidência segundo as regiões e faixas etárias. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

Variáveis explicativas	Coefficiente	p-valor	RR	IC(RR)
Tempo (anos)	-0,06	<0,001	0,95	(0,93 : 0,96)
Região				
Centro	0,00		1,00	
Norte	0,24	0,068	1,27	(0,98 : 1,65)
Leste	0,44	0,001	1,55	(1,20 : 2,01)
Sudeste	-0,16	0,233	0,85	(0,65 : 1,11)
Sul	0,51	<0,001	1,67	(1,30 : 2,16)
Oeste	-0,03	0,853	0,97	(0,73 : 1,30)
Faixa etária (anos)				
0 a 19	0,00		1,00	
20 a 39	0,98	<0,001	2,68	(2,33 : 3,07)
40 a 59	1,22	<0,001	3,38	(2,94 : 3,89)
60 e mais	0,58	<0,001	1,79	(1,49 : 2,16)

Os riscos relativos para cada faixa etária foram estimados tomando a faixa de 0 a 19 anos como referência. O risco de doença foi maior em todas as outras faixas, quando comparadas à de 0 a 19 anos. Entretanto, os maiores riscos ocorreram nas as faixas economicamente ativas, de 20 a 39 anos ($RR=2,68$, $p=0,001$) e de 40 a 59 ($RR=3,38$, $p=0,001$). Na faixa de 60 anos e mais, o risco foi maior do que na de 0 a 19 anos ($RR=1,79$, $p=0,001$), mas um pouco menor do que nas faixas de 20 a 59.

A Figura 18 contém a taxa de incidência ajustada por faixa etária e região, segundo o modelo da Tabela 8.

Figura 18. Taxa de incidência ajustada por faixa etária e região, segundo modelo da tabela 8. Município de São Paulo, 2007 a 2016.



4.3 DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL DA LEPTOSPIROSE

4.3.1 Incidência

A Figura 19 apresenta a incidência média de leptospirose para o período de estudo, segundo Distrito Administrativo e região de residência.

As maiores incidências (número de casos/100 mil habitantes) ocorreram nas áreas periféricas, principalmente nas regiões Sul, Leste e Norte. Destacam-se os distritos como Parelheiros (5,2) e Marsilac (3,6), situados na região Sul; Jardim Helena (3,9) e Guaianases (3,7) na região Leste; Tremembé (3,9) e Jaçanã (3,6) na região Norte. Uma exceção foi o distrito de Jaguaré, que apresentou alta incidência (4,2) e está situado na região Oeste.

Não houve casos nos distritos de Moema e Vila Leopoldina e, as menores incidências ocorreram nos distritos Jardim Paulista (0,1) e Lapa (0,3), todos localizados na região Oeste.

A Figura 20 exibe a distribuição da renda média per capita em salários mínimos por Distrito Administrativo no município de São Paulo, obtida no Censo 2010.

É possível notar padrões semelhantes nos mapas de incidência e de renda. De um modo geral, há forte correspondência espacial entre os Distritos Administrativos com as maiores incidências (Figura 12) e as menores rendas per capita médias (Figura 13). A maior parte dos distritos com incidências maiores do que 3,2 tem renda per capita inferior a 2 salários mínimos. É o caso dos distritos de Parelheiros e Marsilac (1/2 a 1 salário mínimo), na região Sul, Tremembé e Jaçanã (de 1/2 a 1 e mais de 1 a 2 salários mínimos) na região Norte; Jardim Helena (de 1/2 a 1 salário mínimo) e Guaianases (de 1/2 a 1 salário mínimo) na região Leste.

Do mesmo modo, os distritos da região oeste, onde a incidência é inferior a 0,8, possuem renda per capita igual ou superior a 5 salários mínimos.

Figura 19. Taxa de incidência média de leptospirose, segundo Distrito Administrativo e região. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

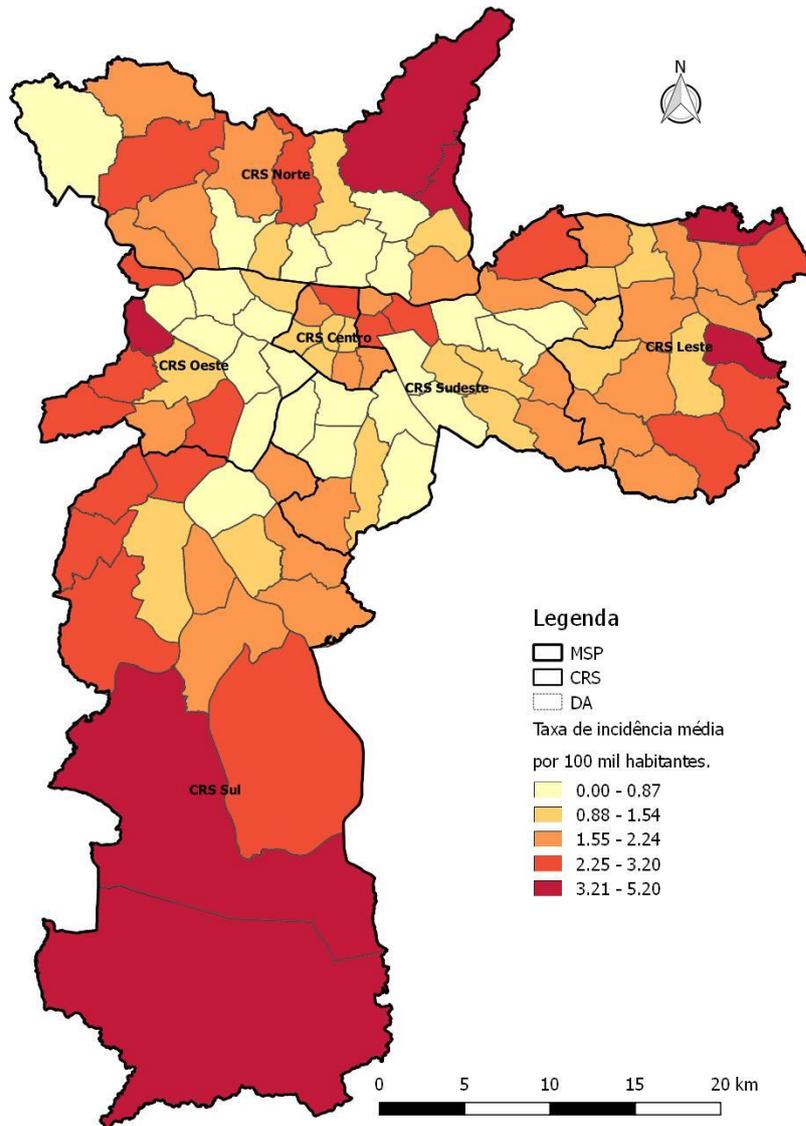
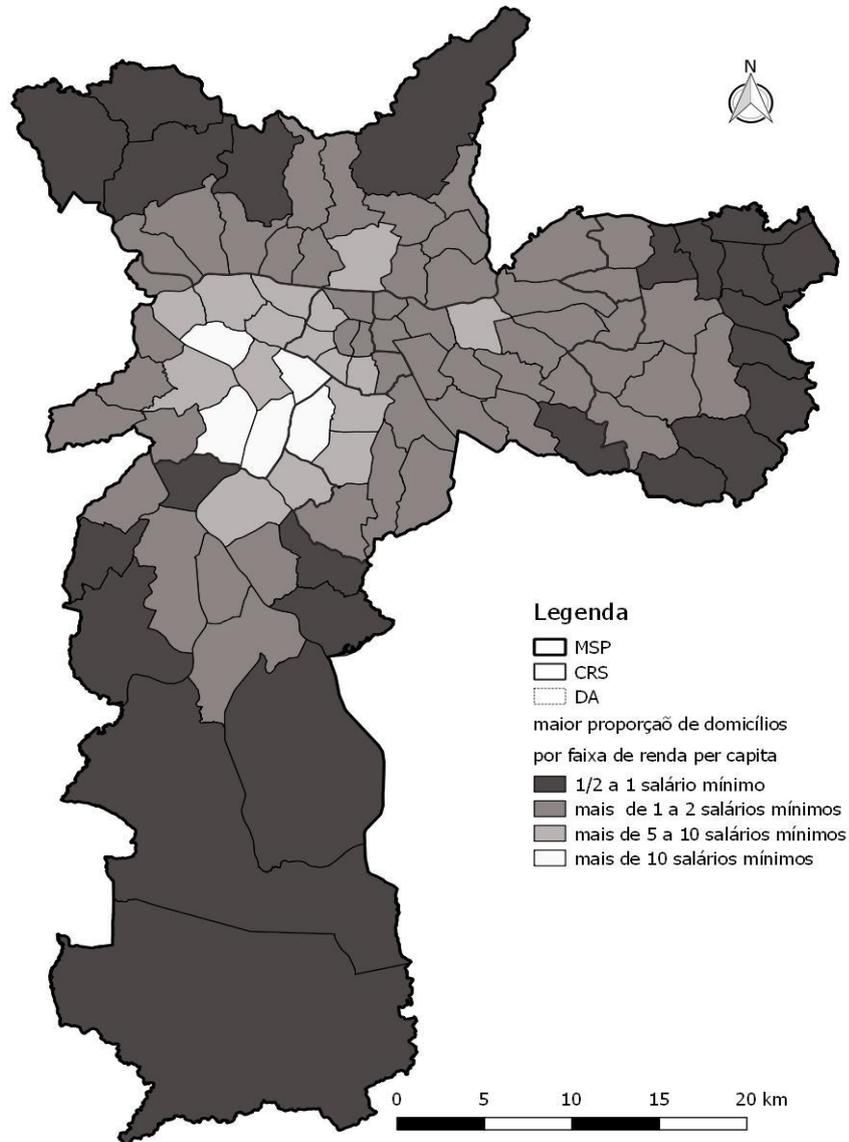
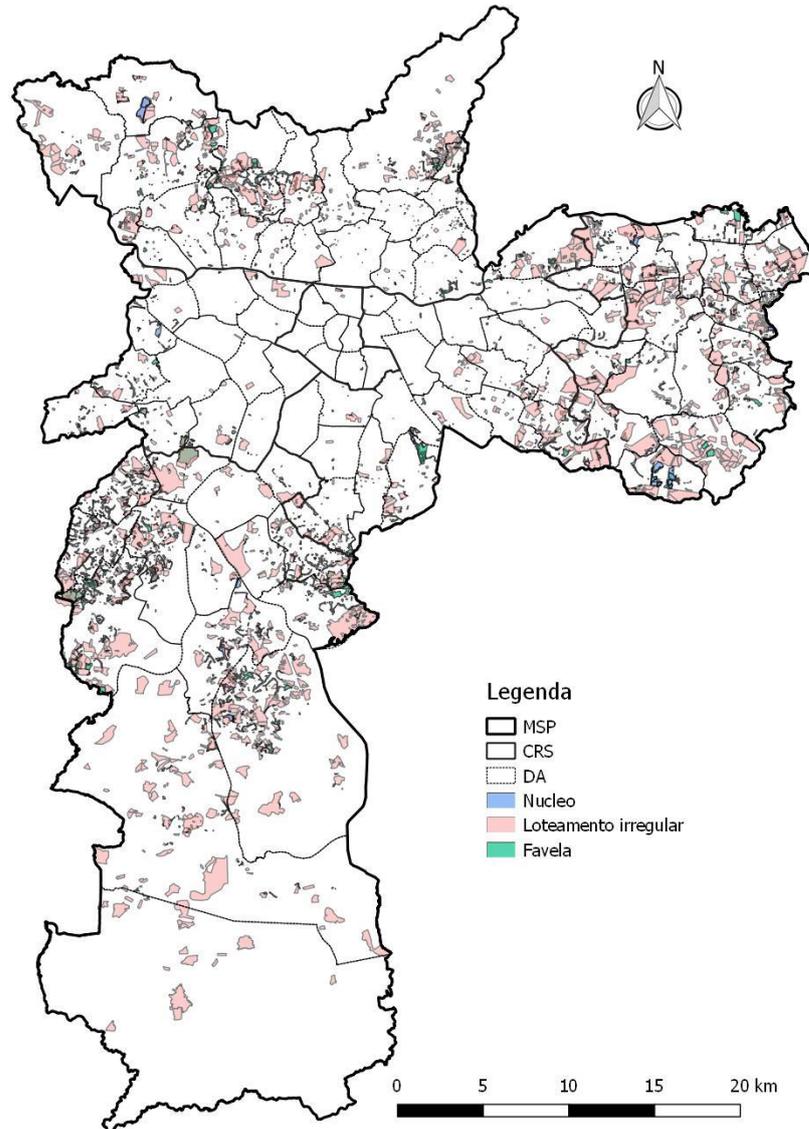


Figura 20. Renda média per capita por Distrito Administrativo no município de São Paulo. 2010.



A Figura 21 apresenta a localização de favelas, núcleos (favelas urbanizadas) e loteamentos irregulares do município. Nota-se também, a semelhança das taxas de incidência nos distritos com a distribuição dessas habitações de baixo padrão.

Figura 21. Mapa da localização de favelas, núcleos e loteamentos irregulares. Município de São Paulo, 2016.

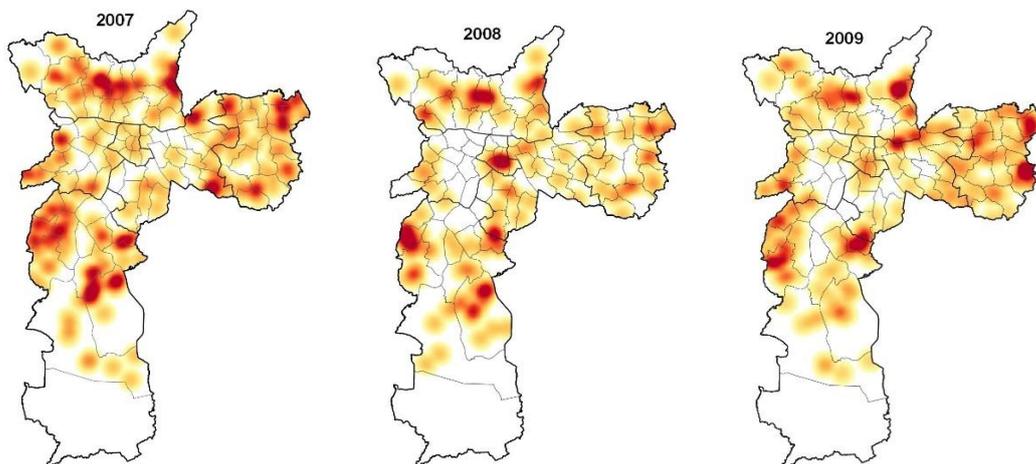


4.3.2 Intensidade de Kernel

A Figura 22 mostra a distribuição e a concentração de casos de leptospirose no município, para cada ano do período de estudo. Quanto maior o número de casos concentrados em uma determinada área, mais intensa é a cor no mapa. A Tabela 9 especifica os Distritos Administrativos que tiveram maior ocorrência de casos e o período no qual esta grande concentração foi detectada.

Verifica-se que as áreas mais acometidas estão, em grande parte, localizadas na periferia, com poucos aglomerados na região central. Em geral, a concentração de casos não se altera muito no espaço geográfico ao longo dos anos, de modo que as áreas mais afetadas são quase sempre as mesmas, variando apenas a intensidade na aglomeração dos casos.

Figura 22. Estimação de intensidade de Kernel de casos de leptospirose, segundo ano de início de sintomas. Município de São Paulo, 2007 a 2016.



continuação Figura 22

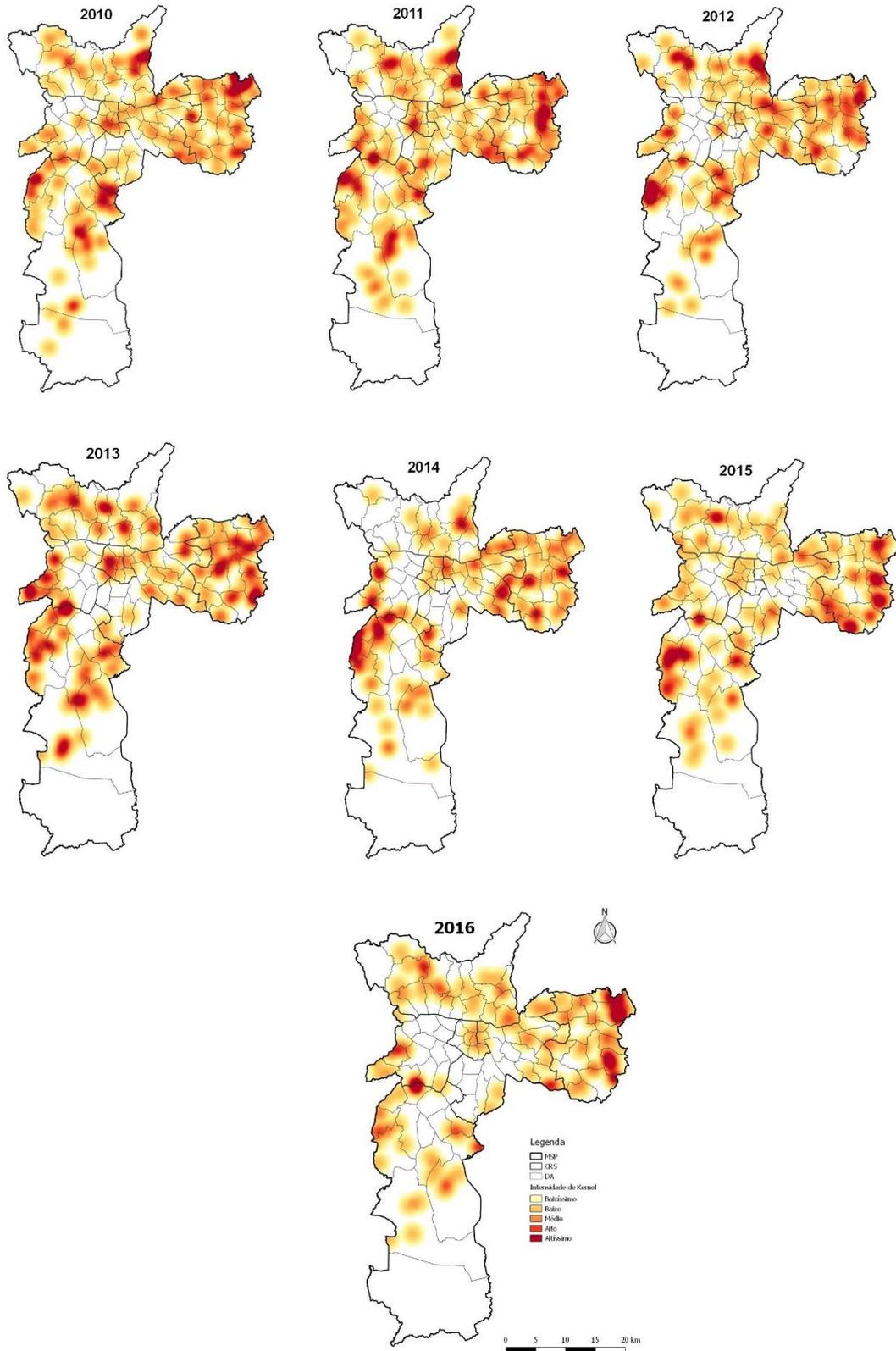


Tabela 9. Número de casos de leptospirose, segundo Distrito Administrativo e ano de início de sintomas. Município de São Paulo, 2007 a 2016. (As caselas em cinza indicam os anos com maior ocorrência de casos.)

Distrito Administrativo / região	ano									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Sul										
Campo Limpo	5	1	9	9	7	4	3	7	1	5
Capão Redondo	11	11	6	3	6	10	7	11	7	4
Cidade Ademar	5	4	12	9	8	2	7	3	5	3
Grajaú	16	18	10	11	13	9	12	7	3	6
Jardim Ângela	8	7	17	7	6	3	8	8	14	6
Parelheiros	9	5	10	6	11	3	9	5	7	4
Total	54	46	64	45	51	31	46	41	37	28
Leste										
Cidade Tiradentes	4	2	12	7	7	6	9	5	8	9
Itaim Paulista	2	5	7	6	7	8	5	2	5	9
Jardim Helena	7	1	8	15	7	1	3	3	2	6
Total	13	8	27	28	21	15	17	10	15	24
Norte										
Brasilândia	9	4	9	3	9	3	4	2	7	2
Tremembé	9	8	14	16	11	9	1	3	3	3
Total	18	12	23	19	20	12	5	5	10	5
Sudeste										
Sapopemba	9	1	7	9	10	2	2	3	7	3
Total	9	1	7	9	10	2	2	3	7	3

4.3.3 Análise de Varredura Puramente Espacial

Com a aplicação da análise estatística de varredura puramente espacial (análise só no espaço geográfico, considerando todo o período de estudo), foram identificados 6 aglomerados espaciais com taxas altas, todos localizados em áreas periféricas do município. Em 5 deles, o risco da doença foi significativamente maior dentro do aglomerado do que fora dele ($p < 0,05$). A tabela 10 especifica a composição de cada um desses aglomerados, identificando os Distritos Administrativos que os compõem e o risco relativo associado a cada um deles. A

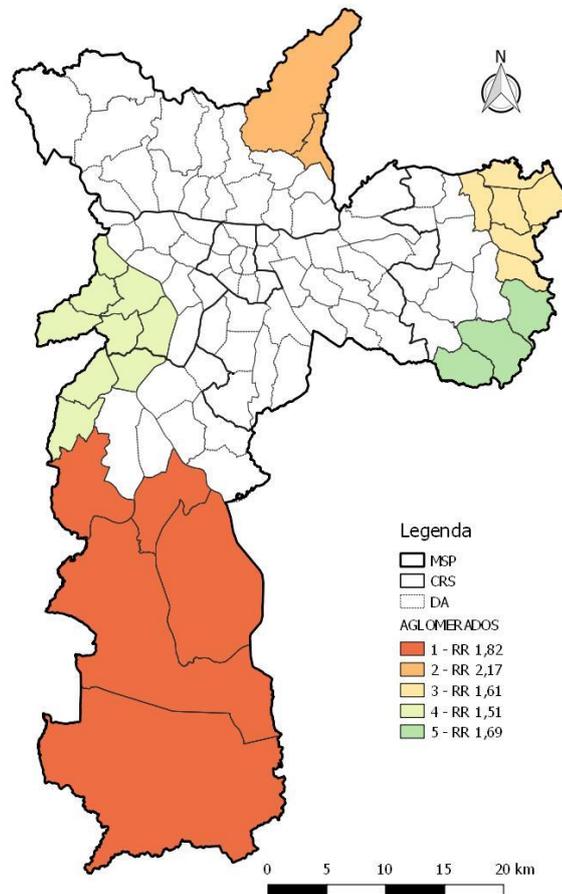
Figura 23 mostra a localização desses aglomerados no município e risco relativo associado a cada um deles.

Assim, nos distritos de Tremembé e Jaçanã, que compõe o Aglomerado 2, situado na região Norte, o risco da doença durante o período de estudo foi mais do que o dobro do risco (2,17) nos demais distritos vizinhos. Em Marsilac, Parelheiros e nos demais distritos que compõem o Aglomerado 1, situado na região Sul, o risco da doença foi 1,82 vezes o risco nos demais distritos vizinhos. Na região Leste, nos Distritos Administrativos que compõem os Aglomerados 3 e 5, o risco foi de 1,61 e 1,69 vezes, respectivamente, o risco nos outros distritos vizinhos. O Aglomerado 4 é formado por distritos da região Oeste e Sul, e o seu risco da doença é de 1,51 vezes mais que os demais vizinhos.

Tabela 10. Caracterização dos aglomerados puramente espaciais estatisticamente significativos (“p” < 0,05) de altas taxas de Leptospirose. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

Aglomerado	Região	Distritos Administrativos	Nº de casos observados	Nº de casos esperados	Observados/ Esperados	Risco relativo	p-valor
1	Sul	Marsilac, Parelheiros, Grajaú, Cidade Dutra e Jardim Ângela	292	172,20	1,70	1,82	< 0,0001
2	Norte	Tremembé, Jaçanã	108	51,17	2,11	2,17	< 0,0001
3	Leste	Itaim Paulista, Vila Curuçá, Jardim Helena, Lajeado, São Miguel e Guaianases	232	150,47	1,54	1,61	< 0,0001
4	Oeste/Sul	Raposo Tavares, Rio Pequeno, Vila Sônia, Campo Limpo, Butantã, Jaguaré, Vila Andrade, Morumbi e Capão Redondo	276	191,24	1,44	1,51	< 0,0001
5	Leste	Iguatemi, São Rafael e Cidade Tiradentes	136	82,87	1,64	1,69	< 0,0001

Figura 23. Aglomerados puramente espaciais com altas taxas de leptospirose, segundo Distrito Administrativo. Município de São Paulo, 2007 a 2016.



4.3.4 Análise de Varredura Espaço-Temporal

A Figura 24 contém os aglomerados espaço-temporais de altas taxas de leptospirose, por Distrito Administrativo e período de ocorrência. As datas de início e de término relatados correspondem ao período de ocorrência do aglomerado, isto é, onde há maior concentração do agravo no espaço em um período, no tempo do estudo.

O risco relativo representa a razão da incidência no aglomerado no período de tempo identificado em relação à incidência (os casos ocorridos) fora do

aglomerado espaço tempo. Esta incidência inclui tanto os casos ocorridos fora do aglomerado em todo o período de estudo, como os casos ocorridos no aglomerado fora do período de tempo identificado.

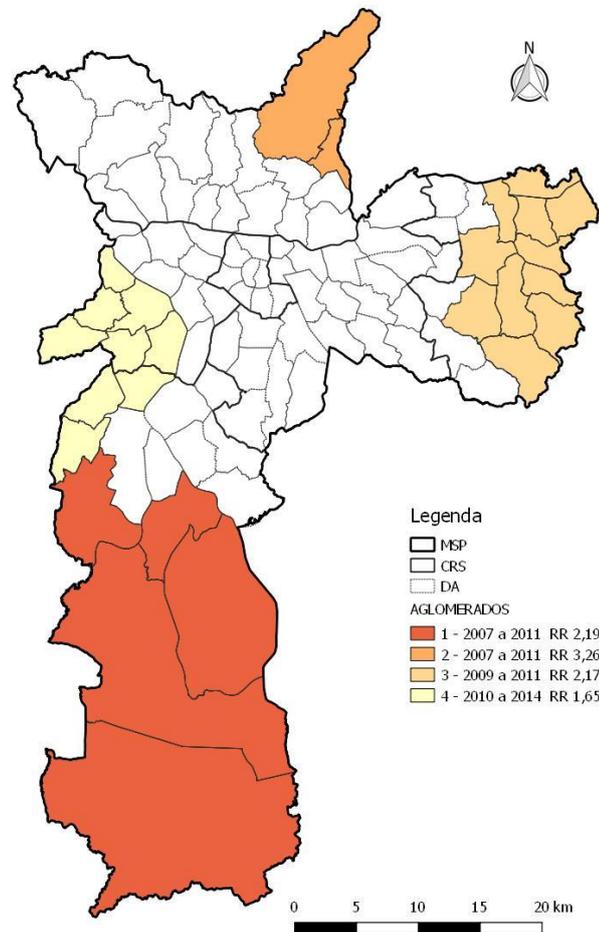
Foram encontrados, através da estatística de varredura espaço-temporal, 7 aglomerados de altas taxas, todos localizados em áreas periféricas do município. Em 4 deles, o risco da doença foi significativamente maior dentro do aglomerado do que fora dele ($p < 0,05$). A Tabela 11 especifica a composição de cada um desses aglomerados, identificando os Distritos Administrativos que os compõem, o período de ocorrência e o risco relativo associado a cada um deles.

Assim, nos distritos de Tremembé e Jaçanã, que compõe o Aglomerado 2, situado na região Norte, o risco da doença, no período de 2007 a 2011, foi mais do que o triplo do risco (3,26) nos demais distritos vizinhos. Em Marsilac, Parelheiros e nos demais distritos que compõem o aglomerado 1, situado na região Sul, o risco da doença foi 2,19 vezes o risco nos demais distritos vizinhos, entre os anos de 2007 a 2011. Na região Leste, nos 11 distritos que compõem o Aglomerado 3, o risco foi de 2,17 vezes o risco nos outros distritos vizinhos, entre os anos de 2009 a 2011. O Aglomerado 4 é formado por distritos da região Oeste e Sul e, no período de 2010 a 2014, o risco da doença foi de 1,65 vezes mais que os demais vizinhos.

Tabela 11. Caracterização dos aglomerados espaço-temporais estatisticamente significativos (“p” < 0,05) de altas taxas de Leptospirose. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

Aglomera do	Região	Distritos Administrativos	Nº de casos observados	Nº de casos esperados	Observados/ Esperados	Risco relativo	Período	Valor de “p”
1	Sul	Marsilac, Parelheiros, Grajaú, Cidade Dutra, Jardim Ângela	179	86,08	2,08	2,19	1/1/2007 a 31/12/2011	< 0,0001
2	Norte	Tremembé, Jaçanã	81	25,58	3,17	3,26	1/1/2007 a 31/12/2011	< 0,0001
3	Leste	Guaianases, Lajeado, José Bonifácio, Cidade Tiradentes, Vila Curuça, Itaquera, Parque do Carmo, Itaim Paulista, Iguatemi, São Miguel, Jardim Helena	172	83,25	2,07	2,17	1/1/2009 a 31/12/2011	< 0,0001
4	Oeste/ Sul	Raposo Tavares, Rio Pequeno, Vila Sônia, Campo Limpo, Butantã, Jaguaré, Vila Andrade, Morumbi, Capão Redondo	153	95,60	1,60	1,65	1/1/2010 a 31/12/2014	< 0,001

Figura 24. Aglomerados espaço-temporais de altas taxas de leptospirose, segundo Distrito Administrativo. Município de São Paulo, 2007 a 2016.

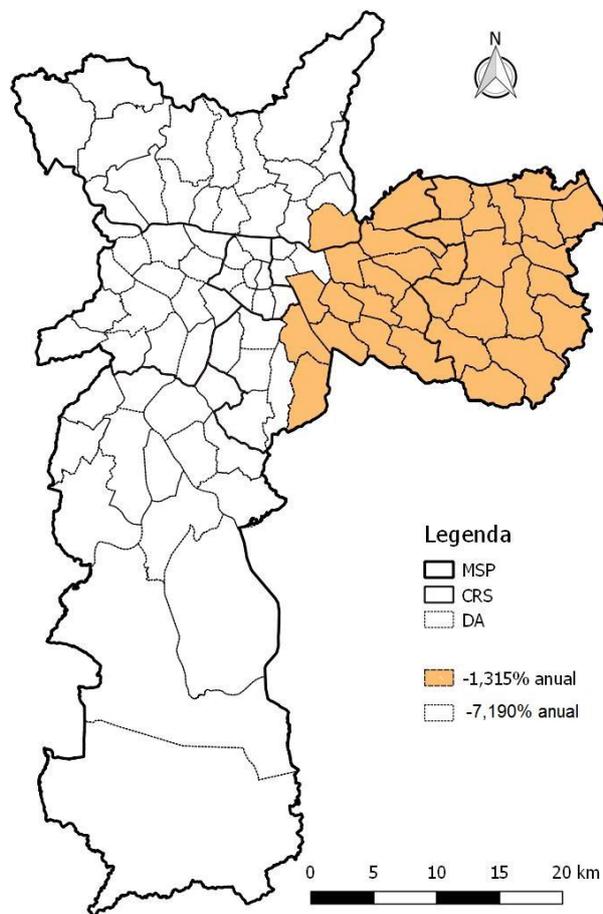


4.3.5 Análise da Variação Espacial nas Tendências Temporais

Com a aplicação da análise estatística de variação espacial nas tendências temporais, identificou-se 4 aglomerados espaciais, sendo que somente um foi estatisticamente significativo ($p < 0,05$), isto é, a tendência temporal dentro do aglomerado não é a mesma fora dele. Foi detectado um decréscimo anual de 1,3 dentro do aglomerado enquanto que, fora dele, o decréscimo foi de 7,2%.

A Figura 25 contém o aglomerado com a variação espacial nas tendências temporais de altas taxas de leptospirose, por Distrito Administrativo, de todo o período estudado.

Figura 25. Aglomerado da variação espacial nas tendências temporais de altas taxas de leptospirose, segundo Distrito Administrativo. Município de São Paulo, 2007 a 2016.



4.DISCUSSÃO

O presente estudo analisou a série histórica de casos confirmados de leptospirose no município de São Paulo, de 2007 a 2016, descrevendo sua ocorrência no tempo e no espaço.

A grande maioria dos casos era do sexo masculino (82%), pertencente a faixas etárias economicamente ativas (20 a 59 anos – 64,6%). A incidência também foi maior no sexo masculino do que no feminino, e maior nas faixas etárias de 20 a 59 anos do que nas demais. Acredita-se que, no Brasil, esse perfil esteja associado a atividades de trabalho realizadas em condições insalubres ou em situações ou práticas que oportunizam contato com o agente etiológico, mais frequentemente desenvolvidas pelo sexo masculino. Exemplos de tais atividades são o trabalho na construção civil, o manuseio de inservíveis e recicláveis, o trabalho em limpeza de esgotos, o salvamento de bens nas inundações, entre outros (BRASIL, 2009; VASCONCELOS et al., 2012; GONÇALVES et al., 2016).

Outros estudos encontraram resultados semelhantes, onde o acometimento da doença foi maior no sexo masculino e em faixas etárias economicamente ativas, tanto no Brasil (LARA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2016; GONÇALVES et al., 2016; SOUZA et al., 2011), quanto no exterior (GORIS, 2016; VAN ALPHEN et al., 2015; JANSEN et al., 2005; VIEIRA et al., 2006; VANASCO et al., 2008). Entretanto, o tipo de exposição e os fatores de risco associados à doença variaram ao redor do mundo. Em geral, nos países mais desenvolvidos, a doença está associada a atividades ocupacionais, atividades recreativas e viagens internacionais a áreas endêmicas, principalmente para turismo de aventura (VICTORIANO et al., 2009; LAU et al., 2010).

Já nos países menos desenvolvidos, a associação está ligada à pobreza. Atividades de rotina, alta densidade demográfica, falta de saneamento e condições climáticas, são fatores determinantes para a manutenção da doença (VICTORIANO et al., 2009; VASCONCELOS et al., 2012; COSTA et al., 2015).

LARA et al. (2019), em estudo realizado em Campinas - SP, observaram que 76,1% dos indivíduos acometidos eram homens e 58,4% dos casos estavam na

faixa etária de 20 a 49 anos e devido ao adensamento demográfico com inadequação de tratamento de resíduos, os riscos foram associados à contato com locais com sinais de roedores e inundações, causadas por chuvas intensas. OLIVEIRA et al. (2016), em estudo realizado na Baixada Fluminense - RJ, observaram que 92% dos casos eram homens e as faixas etárias mais acometidas foram as de 20 a 59 anos (62,4%). O que poderia justificar a ocorrência da doença na região seria o crescimento urbano desordenado em áreas com baixa altimetria e infraestrutura precária, ficando mais susceptíveis a enchentes. GONÇALVES et al. (2016), em estudo realizado em Belém - PA, observaram que 68,9% dos casos eram homens na faixa etária de 15 a 50 anos, com fatores de risco ligados à condições socioeconômicas precárias e urbanização desordenada, em áreas com ocorrência de enchentes.

GORIS (2016), estudando a leptospirose na Holanda, observou uma taxa de incidência média de 0,25 por 100 mil habitantes, onde 91,1% dos casos eram indivíduos do sexo masculino com idade média de 34 anos. Nesse estudo, sugeriu-se que a doença está relacionada a atividades recreativas.

Na Dinamarca, VAN ALPHEN et al. (2015) relataram que 70% dos casos estudados eram do sexo masculino com mediana de idade de 49 anos. A incidência média anual foi de 0,34 por 100 mil habitantes. Quanto à exposição, o trabalho em esgotos, a piscicultura e a agricultura foram responsáveis por quase 50% dos casos e a limpeza de áreas inundadas após fortes chuvas, 6,5%.

JANSEN et al. (2005), estudando a leptospirose na Alemanha, entre 1962 e 2003, observaram que 78% dos casos ocorreram no sexo masculino e a faixa etária mais acometida foi de 30 a 69 anos (mediana de 45 anos). Os tipos de exposição relatados foram: ocupacional (30%), recreativa (30%) e residencial (37%). A maior exposição na residência deveu-se ao crescimento da população de roedores e ao ressurgimento da leptospirose em cães.

Em outro estudo realizado na Europa, para o período de 1997 a 2005, observou-se que a taxa de incidência em indivíduos do sexo masculino em relação ao sexo feminino era de 5:1 na Alemanha e de 10:1 na França e na Itália (JANSEN et al., 2007).

Em Portugal, VIEIRA et al. (2006) observaram que 67% do total de casos eram do sexo masculino, na faixa etária de 25 a 54 anos (45%). Entretanto, quando estratificaram a distribuição por regiões, houve diferença entre o continente e as

ilhas de Açores. No continente, a taxa de incidência média foi 1,7 por 100 mil habitantes, concentrada nas faixas etárias de 25 a 75 anos. Em Açores, foi 11,1 por 100 mil habitantes, com altas incidências observadas a partir de 15 anos.

Na Malásia (GARBA et al., 2018), os principais fatores de risco apontados foram o tipo de ocupação, atividades recreativas e o aumento na população de roedores e, agravando-se devido a chuvas fortes e inundações.

No Paquistão, SOHAIL et al. (2018), em estudo transversal de soroprevalência, encontraram prevalências mais altas na região subtropical úmida e associaram a leptospirose à exposição a água de enchentes, ao uso de fontes d'água, à limpeza e desinfecção de ambientes e histórico de cortes e feridas.

Em Tiruchirappalli, distrito na Índia, a leptospirose foi associada a trabalhadores da construção civil e pessoas que moram próximas a corpos d'água, (PRABHAKARAN et al., 2014).

Na Argentina, VANASCO et al. (2008), observaram que a maior ocorrência da doença também foi em homens adultos, com idade superior a 30 anos. O principal fator de risco foi contato com inundações, seguido de contato com águas superficiais contaminadas e ocupação em ambiente rural.

No presente estudo, a taxa de incidência média no município de São Paulo, entre 2007 e 2016, foi 1,9 por 100 mil habitantes e a letalidade foi 15,1%. Em geral, uma letalidade superior a 10% é considerada alta (BUZZAR, 2012).

A taxa de incidência média observada para o município, neste estudo, foi semelhante àquela observada no estado de São Paulo (1,87 por 100 mil habitantes), para o mesmo período. Já a letalidade foi maior do que a do estado de São Paulo (11,6%). Comparando-se com o Brasil, a incidência média no país foi de 2,0 por 100 mil habitantes e a letalidade de 8,9%.

Em municípios da Baixada Fluminense – RJ, as maiores incidências foram de 1,6 por 100 mil habitantes em Duque de Caxias e 1,4 por 100 mil habitantes em Nova Iguaçu e Belford Roxo (OLIVEIRA et al., 2016), um pouco menores do que a observada nesse estudo.

A América Latina, em 2014, apresentava uma incidência de 2,0 por 100 mil habitantes, com Trinidad e Tobago superando, em muito, esta taxa (27,0 por 100 mil habitantes). Colômbia e Cuba apresentaram incidências de 2,6 e 2,1 por 100 mil habitantes, respectivamente (SCHNEIDER et al., 2017).

Países em desenvolvimento apresentam a Leptospirose como problema de saúde pública, que ocorre principalmente em áreas urbanas, nas populações de baixa renda com saneamento precário e, geralmente ligado a eventos de inundação.

Em países desenvolvidos, a leptospirose é relativamente incomum e apresenta baixas taxas de incidência. A União Europeia, em 2014, apresentou incidência de 0,23 por 100 mil habitantes (ECDC, 2016). Em estudos na Europa, foram observadas taxas de incidência por 100 mil habitantes de 0,06 na Alemanha (JANSEN et al., 2007), 0,20 na França (BARANTON e POSTIC, 2006), 0,25 na Holanda (GORIS et al. 2013) e 0,34 na Dinamarca (VAN ALPHEN et al., 2015).

No presente estudo, embora a incidência tenha sido bem maior no sexo masculino do que no feminino, a letalidade foi semelhante em ambos os sexos, com elevação gradativa conforme o envelhecimento dos indivíduos. Isto também foi observado para o estado de São Paulo (BUZZAR, 2012).

A letalidade nos indivíduos que apresentaram hemorragia pulmonar foi de 40%, em conformidade com relato do Ministério da Saúde, de que a letalidade pode chegar a 50% nesses casos (BRASIL, 2014). BHARTI et al. (2003), concluíram que a hemorragia pulmonar é cada vez mais reconhecida como uma manifestação importante, ocasionando o óbito em muitas vezes. CHAKRABARTI et al. (2014), em estudo de caso na Índia, observaram que a síndrome hemorrágica pulmonar grave é considerada uma das causas principais de morte em pacientes com síndrome de Weil, com hemorragia pulmonar intensa dominando o quadro clínico, principalmente em países em desenvolvimento.

A icterícia acometeu a maioria dos pacientes (62%). Segundo a Secretaria de Estado da Saúde, porcentagens maiores que 10% são consideradas altas, significando que os serviços de saúde suspeitam somente quando há formas mais graves da doença, com quadros clínicos bem característicos, não suspeitando dos casos com formas leves e moderadas sem icterícia, que apresentam quadros clínicos menos específicos (SÃO PAULO, 2018b). O que também reforça esta hipótese é o número de hospitalizações (84,3%), demonstrando que apenas os casos graves são detectados.

Segundo a literatura, aproximadamente 90% dos casos de leptospirose passam despercebidos ou são confundidos com simples viroses (SETHI et al, 2010; SOUZA et al., 2011). Em geral, só há suspeita da doença quando o quadro clínico

se agrava, formas leves muitas vezes não são reconhecidas (GORIS, 2013; VAN ALPHEN et al., 2015). Isto acontece tanto nos países menos desenvolvidos, como também nos mais desenvolvidos.

Outros estudos no Brasil identificaram altas taxas de hospitalização, como o estudo em Campinas-SP, onde 55% dos casos foram hospitalizados (LARA et al., 2019), e em Belém, com hospitalização de 75% dos casos (GONÇALVES et al., 2016).

Na Europa, a Dinamarca teve hospitalização de 81% dos casos relatados de leptospirose (VAN ALPHEN et al., 2015) e, na Holanda, esta porcentagem foi de 72,5% (GORIS, 2013).

Neste estudo, a maioria dos casos ocorreu em área urbana (85,6%) e/ou no ambiente domiciliar (55,4%), semelhante ao observado em inúmeros estudos brasileiros (LARA et al., 2019; PELISSARI et al., 2011; SOUZA et al., 2011; VASCONCELOS et al., 2012; ANDRADE et al., 1987; COSTA et al., 2001; FIGUEIREDO et al., 2001; SOARES et al., 2010; JESUS et al., 2012, entre outros),

Situações que envolvem água, lama de enchentes e a presença de roedores sinantrópicos foram as exposições mais presentes no período estudado. Outros estudos realizados em países em desenvolvimento apontaram resultados semelhantes. Em Pernambuco, a leptospirose foi associada com o contato com água e lama contaminadas, em áreas com infraestrutura precária e com presença de roedores (VASCONCELOS et al., 2012). Em Campinas, o principal risco foi o contato/limpeza de local com sinais de roedores (LARA et al. 2019). No distrito de Udupi, no Karnataka, Índia, a doença foi associada à presença de roedores e contato com solo ou água contaminados (KAMATH et al., 2014).

A leptospirose apresentou um comportamento endêmico com surtos epidêmicos nos meses de verão, devido aos altos índices pluviométricos. MASI (2014), em estudo realizado no município de São Paulo, também concluiu que a transmissão da leptospirose está subordinada a fatores climáticos sazonais; as suas estimativas indicaram que para cada aumento de 20 mm na precipitação pluviométrica ocorreram, aproximadamente, 26% de aumento no número de casos da doença. Resultados semelhantes também foram encontrados por COELHO E

MASSAD (2012), que observaram um acréscimo de 31,5% nas internações hospitalares pela doença a cada aumento de 20 mm de precipitação pluviométrica. Em estudos realizados em Florianópolis-SC (GHIZZO FILHO et al., 2018) e no estado de Minas Gerais (DUTRA et al., 2015), foram observados que a ocorrência da doença foi maior nos meses de outubro a março. Em Açores (Portugal), houve aumento da incidência nos meses de dezembro e janeiro, período que apresenta maior ocorrência de chuvas (MOTTOLA et al., 2015).

Neste estudo, observou-se uma tendência de queda da incidência da Leptospirose durante o período analisado, tanto no município de São Paulo como um todo, quanto nas diferentes regiões, estimada em torno de 5,6% ao ano. No município, a incidência estimada passou de 2,5, em 2007, para 1,5, em 2016.

A explicação para essa tendência descendente pode estar no investimento em construções de reservatórios de retenção (piscinões), de parques lineares, da limpeza de galerias, do desassoreamento das calhas dos rios, entre outros, implantados e implementados pelos Plano Diretor de Macrodrenagem da Bacia do Alto Tietê do DAEE (Departamento de Águas e Energia Elétrica) e Plano Diretor de Drenagem do Município de São Paulo desde 1998.

A queda na incidência também pode estar associada à melhora no IDHM das regiões periféricas do município, que apresentou um crescimento acima de 10% entre 2000 e 2010 (IBGE), indicando uma melhora generalizada nas condições de vida da população.

Entretanto, não é razoável atribuir essa queda a uma possível diminuição da população de roedores. Embora tenham sido implementadas algumas ações de controle de roedores no município de São Paulo, em áreas programa para prevenção da leptospirose, tais ações foram realizadas sistematicamente apenas por curtos períodos, de forma desigual e precária pela maioria das Unidades de Vigilância em Saúde, de modo que não poderiam ter afetado a ocorrência natural da doença no município (MASI, 2014).

Outro fator que poderia ter contribuído para a queda na incidência seria um possível aumento da imunidade. TASSINARI et al (2004) ressalta que a população residente em favelas, locais com falta de saneamento básico e de coleta de lixo ou áreas passíveis de inundações, pode adquirir imunidade por ação de episódios repetidos de exposição branda ao agente etiológico, levando a uma

diminuição da manifestação da doença e, conseqüentemente, da incidência. Estudos de soroprevalência devem ser conduzidos para comprovar tal hipótese.

Por fim, é importante considerar que a Leptospirose é uma doença reconhecidamente subnotificada (RODRIGUES, 2017), uma vez que ela pode ser confundida com outras doenças sazonais. É possível que, em parte, um aumento na subnotificação ao longo dos anos, em decorrência dos surtos de outras doenças, como a dengue e a febre amarela, possa ter contribuído para a diminuição na incidência.

Dados disponibilizados pelos portais do Ministério da Saúde e da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo sugerem que houve tendência de queda na incidência de leptospirose, no mesmo período, tanto no Brasil como no estado de São Paulo. Embora nenhuma análise tenha sido conduzida, a incidência observada no Brasil passou de 1,8 em 2007, para 1,5 em 2016. No estado de São Paulo, a incidência observada passou de 1,9 em 2007, para 1,4 em 2016.

Poucos estudos foram conduzidos para avaliar a tendência da leptospirose ao redor do mundo, alguns apontando para uma queda na incidência (SÃO PAULO, 2018b; GONÇALVES et al., 2016; BARANTON E POSTIC, 2006; GORIS et al., 2013; TRIPMONTREE et al., 2014). Entretanto, os possíveis fatores apresentados para justificar essa queda variam entre os países.

Em estudo da distribuição temporal e fatores de risco da leptospirose em Belém - PA, entre 2007 e 2013, observou-se decréscimo na incidência da doença, mas não foram apontados os fatores responsáveis (GONÇALVES et al., 2016).

TRIPMONTREE et al. (2014), em estudo no nordeste da Tailândia observou que o número de casos de leptospirose diminuiu com o tempo, no período de 2001 a 2012. Os autores atribuem essa diminuição a uma campanha de educação em massa no país para aumentar a conscientização da população sobre a doença.

Na Holanda, a análise de relatórios históricos de um período de 84 anos (1925-2008) apontou para uma incidência média anual de 0,26 casos e detectou uma pequena diminuição na incidência total da leptospirose ao longo do período,

podendo ser reflexo do êxito do sistema de vigilância, da medida de controle de leite e da vacinação de cães (GORIS et al. 2013).

BARANTON e POSTIC (2006), analisando dados sorológicos do Instituto Pasteur de 1920 a 2003, concluíram que embora a França tenha a maior incidência da doença na Europa, essa incidência está diminuindo lentamente. Por ser um país predominantemente rural, envolvido com agricultura, criação e produção de alimentos, possui condições ambientais favoráveis à leptospirose. A taxa de incidência média (casos por 100 mil habitantes) passou de 0,36 (1933 a 1938 e 1945 a 1952) para 0,23 casos (1970 a 1986) e, posteriormente, para 0,20 casos (1987 a 2006). Esta queda foi atribuída à urbanização.

Neste estudo, observou-se que a incidência não foi a mesma nas diferentes regiões do município. As regiões Sul, Leste e Norte apresentaram as maiores incidências. As menores ocorreram no Sudeste, Oeste e Centro. Tais diferenças podem estar associadas às diferenças no perfil socioeconômico e ambiental das regiões.

As regiões Sul, Leste e Norte devem ser mais susceptíveis à doença, porque possuem mais Distritos Administrativos com alta densidade demográfica, baixo padrão habitacional, precariedade no saneamento básico e destinação dos resíduos sólidos, alto índice de vulnerabilidade social, escassez de serviços e equipamentos públicos, entre outros (SÃO PAULO, 2016). De fato, PELISSARI et al (2011), SOARES et al. (2010) e LARA et al. (2019) apontaram que a leptospirose está associada a baixos níveis socioeconômicos e fatores ambientais. Por outro lado, as regiões Sudeste, Oeste e Centro possuem os Distritos Administrativos com maior renda per capita, baixos índices de vulnerabilidade social, bom padrão habitacional com abastecimento de água, captação de esgoto e coleta de resíduos sólidos, praticamente na sua totalidade.

As menores incidências ocorreram na região Oeste, provavelmente por apresentar melhores condições ambientais e socioeconômicas. Por exemplo, no Oeste, oito distritos têm suas rendas per capita entre 5 e 10 salários mínimos, enquanto que a maioria dos distritos periféricos do município possuem rendas per capita inferiores a 1 salário mínimo (Fundação SEADE).

Em estudo no município de São Paulo no período de 1998 a 2006, SOARES et al. (2010) observaram incidência aumentada nos distritos próximos às represas (zona Sul) e às marginais, em períodos chuvosos e em distritos do Sul e Leste, em períodos secos. Relataram que no período seco, os casos ocorreram nas áreas com piores condições de moradia e, no período úmido, também ocorreram em outros distritos, talvez relacionados à proximidade de rios e córregos. A incidência foi baixa na região Central (que englobou alguns distritos da região Oeste e Sudeste do presente estudo), com exceção dos distritos Sé e Brás, que apresentaram alta incidência.

A análise espacial permitiu compreender melhor as diferenças nas incidências entre as regiões e identificar quais Distritos Administrativos eram responsáveis por essas diferenças.

A incidência foi maior em distritos administrativos nas áreas mais periféricas do município, que segundo SOARES et al. (2010), são regiões com infraestrutura e equipamentos sociais deficientes, pobreza e habitações precárias, levando a formação de favelas e assentamentos irregulares.

Comparando os mapas de intensidade de Kernel (Figura 22) com os mapas de risco de leptospirose (Figura 5), incidência média (Figura 19) e renda per capita (Figura 20), observamos que os pontos com coloração mais intensa, indicando maior concentração de casos (Figura 22), coincidem com as áreas de alto e altíssimo risco observadas para leptospirose (Figura 5), com os locais onde foram observadas as maiores as taxas de incidência (Figura 19) e com a maioria das áreas com padrões socioeconômicos mais baixos (Figura 20).

Entretanto, é importante ressaltar que a técnica de intensidade de Kernel pode subestimar a intensidade de ocorrência do agravo em áreas com baixas densidades demográficas, visto que não leva em consideração a população em risco e depende da compreensão prévia da área estudada. Como exemplo, temos os distritos de Parelheiros e Marsilac, que mesmo apresentando uma alta taxa de incidência média, não foram observados pontos com coloração intensa no mapa de Kernel.

PELLEGRINI (2003), em estudo realizado no Rio de Janeiro entre 1996 e 1999, utilizou a metodologia de Kernel para delimitar áreas de maior ocorrência da leptospirose e, visualmente, confrontá-las com a distribuição espacial da população nos bairros, nas favelas e áreas sujeitas à inundação. O primeiro ano de estudo foi epidêmico, em decorrência de fortes temporais e, concluiu-se que as maiores taxas de incidência não ocorreram somente em áreas consideradas de “maior risco”, por conta da magnitude dos eventos. E nos demais anos (endêmicos), ocorreram em áreas de maior risco, caracterizadas por precariedade de saneamento e coleta de lixo, existência de favelas e sujeitas a inundações.

Na análise de varredura puramente espacial, a doença esteve concentrada em distritos administrativos das regiões Sul, Leste, Norte e Oeste.

O primeiro aglomerado (Sul) incluiu os Distritos Administrativos de Parelheiros e Marsilac (pertencentes à subprefeitura de Parelheiros), com taxas de incidência média (por 100 mil habitantes) de 5,19 e 3,63, Grajaú e Cidade Dutra (da subprefeitura Capela do Socorro), com taxas de incidência de 2,90 e 1,78, respectivamente, e Jardim Ângela (da subprefeitura de M’Boi Mirim). O risco relativo nesse aglomerado foi de 1,82.

Segundo o Caderno de Propostas dos Planos Regionais das Subprefeituras SÃO PAULO (2016), a área mais periférica da região Sul apresenta vários índices com desconformidade domiciliar, como áreas de risco e favelização. A ligação com as redes de água e esgoto é duas vezes pior do que a média do município.

Em Marsilac e, principalmente no distrito de Parelheiros encontramos o maior adensamento populacional por domicílio (4,2 m² por habitante), enquanto no município é de 25,5 m² para cada habitante. Também, índices elevados de domicílios com ausência de abastecimento de água e sistema de esgoto são comuns. A renda per capita é a menor do município. Nos dois distritos, 51,6% da população está em condição de vulnerabilidade social, índice muito maior que a do município, que é de 17%. Essas condições geram, para essa população, séria condição de insalubridade (SÃO PAULO, 2016).

Dos distritos da subprefeitura da Capela do Socorro, o distrito do Grajaú é o que apresenta a pior condição de vulnerabilidade social (43,1%). Em M'Boi Mirim, do total de domicílios em 2010, 21,4% eram em favelas e, 15,4% não eram ligados à rede de esgoto, com situação mais precária no distrito Jardim Ângela, onde em 21,2% dos domicílios inexistia esta conexão (SÃO PAULO, 2016).

Os distritos de Jaçanã e Tremembé fazem parte do segundo aglomerado com incidências médias (por 100 mil habitantes) de 3,6 e 3,9, respectivamente. Este aglomerado apresentou risco relativo igual a 2,17. Nesses distritos, grande parte da área é ocupada por assentamentos precários, densamente ocupados, não atendidos por muitos serviços e equipamentos públicos, conferindo-lhes alto índice de vulnerabilidade social. O número de domicílios sem acesso à rede de esgotos é grande, principalmente no distrito Tremembé (22%), onde grande parte encontra-se em ocupações irregulares e sobre cursos d'água (SÃO PAULO, 2016).

Os Aglomerados 3 e 5 estão localizados na região Leste, com riscos relativos iguais a 1,61 e 1,69, respectivamente. Nove Distritos Administrativos fazem parte dos dois aglomerados. As incidências médias (por 100 mil habitantes) variaram, no Aglomerado 3, de 1,7 (Vila Curuçá e Lajeado) a 3,9 (Jardim Helena) e, no Aglomerado 5, de 2,1 (São Rafael) a 3,2 (Cidade Tiradentes).

A região Leste tem uma alta densidade demográfica e 37,25% da área urbanizada com índices alto e muito alto de vulnerabilidade social. Por causa do crescimento acelerado, com ocupações irregulares e ausência de fiscalização o solo está sendo impermeabilizado, causando graves e recorrentes enchentes. Nessa região, 1,2% dos domicílios não estão ligados à rede de abastecimento de água e 9,8% não estão ligados à rede de esgoto, o que pode intensificar o adoecimento da população (SÃO PAULO, 2016).

Parte da urbanização dos distritos Jardim Helena e São Miguel se deu com a ocupação em loteamentos irregulares na várzea do rio Tiete e sobre os córregos, o que expõe essa população a inundações nos períodos de chuva intensa e quando há cheia do rio (SÃO PAULO, 2016).

Nos distritos Itaim Paulista e Vila Curuçá a vulnerabilidade social atinge, respectivamente, 35% e 20% dos territórios. Esses distritos possuem uma extensa

rede hídrica e uma alta impermeabilização do solo, o que favorece a ocorrência de enchentes, expondo a população (SÃO PAULO, 2016).

A região dos distritos Guaianases e Lajeado é caracterizada por assentamentos precários, constituídos principalmente por loteamentos irregulares, e pela baixa renda da população. Em Lajeado, 41% de seus habitantes estão no grupo de alta vulnerabilidade social e, em Guaianases, 21,9%. A ocorrência de enchentes e a degradação do meio ambiente na região agravam-se com a ocupação das margens dos rios e descarte de entulho e lixo nos mesmos. Como as redes de esgoto e a drenagem das águas pluviais são insuficientes, há a preocupação com a incidência de doenças de veiculação hídrica. Os distritos de Iguatemi, São Rafael e Cidade Tiradentes também são caracterizados pela deficiência urbana e pelo alto índice de vulnerabilidade social (SÃO PAULO, 2016).

O Aglomerado 4 engloba distritos das regiões Sul e Oeste, com risco relativo igual a 1,51. As maiores taxas de incidência (por 100 mil habitantes) na região Oeste se deram no distrito Jaguaré (4,2), seguido por Raposo Tavares (3,2) e Rio Pequeno (3,0). Da região Sul, os distritos com maior incidência foram Capão Redondo (2,8) e Vila Andrade (2,8) e Campo Limpo (2,4).

Os distritos de Raposo Tavares, Rio Pequeno, Vila Sonia e Morumbi apresentaram na sua população índices alto e muito alto de vulnerabilidade social que variaram de 12,3% a 15,5%. Esses distritos juntamente com o distrito Butantã, no verão 2013/2014, registraram a ocorrência de 129 pontos de inundações e alagamentos, sendo 84 unicamente no distrito Butantã. No Jaguaré, a proporção da população com índice alto e muito alto de vulnerabilidade social é de 28,9% e 8,4% dos seus domicílios não estão conectados à rede de esgoto (SÃO PAULO, 2016).

O distrito Vila Andrade, por incluir a favela de Paraisópolis, apresenta na sua população um índice de vulnerabilidade social de 34,7%, enquanto que no distrito Capão Redondo é de 27,9% e Campo Limpo, 17,4%. O percentual de domicílios em favelas é alto, sendo 49,5% na Vila Andrade, 26,8% no Capão Redondo e 23,9% no Campo Limpo. Há muitas áreas nesses três distritos com alta densidade demográfica, exibindo um baixo padrão de habitabilidade e muitas vezes instalados em margens de córregos, sofrendo constantes inundações no período chuvoso (SÃO PAULO, 2016).

Em suma, os aglomerados ocorreram em áreas periféricas, regiões que integram número elevado de moradias em favelas, núcleos e loteamentos irregulares, e que compreendem 52,5% do total dos casos de leptospirose do município. Soares et al. (2010) observaram que aglomerados em regiões periféricas refletem as más condições sociais.

Na análise de varredura espaço-temporal, os aglomerados incluem distritos administrativos das regiões Sul, Norte, Leste e Oeste, estratificados em três períodos no tempo. Todos os quatro aglomerados ocorreram em áreas periféricas e os períodos abrangeram os anos de 2010 e 2011, que foram os anos com maior índice pluviométrico no intervalo estudado (Figura 9). SOARES et al. (2010) encontrou incidências altas em distritos periféricos, tanto no período úmido, quanto no seco, e correlacionou-os com áreas de piores níveis socioeconômicos.

TASSINARI (2009), em estudo realizado no Rio de Janeiro (1997 a 2002), utilizando método de detecção de aglomerados espaço-temporais, observou aglomerados estatisticamente significativos nos anos de 1997 e 1998, em áreas de favelas.

Em resumo, os distritos localizados na periferia apresentam, em maior intensidade, uma série de características que constituem fatores de risco para a leptospirose. Além disso, áreas periféricas tendem a abrigar moradores com menores níveis de escolaridade (COSTA et al., 2001; DIAS et al., 2007) e, portanto, mais sujeitos a terem empregos mais insalubres, como aqueles citados anteriormente, que também são fatores de risco para a leptospirose.

Apesar das limitações inerentes ao uso de dados secundários, este estudo foi capaz de fornecer informações importantes à respeito dos fatores associados à leptospirose no município de São Paulo. Os modelos estatísticos se mostraram ferramentas apropriadas à análise, podendo ser incorporados à rotina da vigilância. Nesse caso, outras possibilidades para a unidade de agregação podem ser utilizadas nas análises. Os distritos administrativos são áreas extensas e podem ser inapropriados para intervenções focais. A utilização de áreas menores, como áreas de ponderação, áreas de abrangência das unidades de saúde ou até mesmo setores censitários, pode ser mais adequada para se estabelecer áreas de risco e,

oportunamente, tomar medidas de prevenção, de proteção e intervenções mais pontuais.

O presente estudo identificou os distritos onde a população compartilha condições de vulnerabilidade social, com carência de infraestrutura, de habitação, de saneamento básico e alto risco de contrair leptospirose. Espera-se que com o reconhecimento de tais locais, haja a possibilidade de promover estratégias e intervenções inerentes para suprir as necessidades de seus habitantes, priorizando recursos para atender os grupos mais vulneráveis.

O município de São Paulo apresenta grande diversidade social, habitacional e ambiental, o que remete a grandes desafios. A região periférica do município necessita da urbanização de assentamentos precários, habitações adequadas para a população em situação de risco, instauração de saneamento básico, coleta, tratamento e destinação adequados dos resíduos sólidos, água de abastecimento em quantidade e qualidade suficientes, recuperação e conservação dos cursos d'água, solução dos problemas de drenagem de águas pluviais, controle da população de roedores sinantrópicos, acesso a serviços e equipamentos de saúde e educação, e prevenção do surgimento de novos assentamentos clandestinos.

A mudança de hábitos e comportamentos da população também se faz necessária, para diminuir a instalação e expansão da população de roedores e conseqüentemente reduzir a carga de leptospiras nesses ambientes.

6. CONCLUSÕES

- As maiores incidências da doença foram observadas em indivíduos do sexo masculino, com idade entre 20 a 59 anos (economicamente ativos), de raça/cor branca ou parda, residentes nas regiões Sul, Leste e Norte do município.
- Foi observada uma tendência de queda da incidência durante o período de estudo, para todas as faixas etárias e em todas as regiões.
- As regiões Sul, Leste e Norte apresentam maior risco da doença do que as regiões Centro, Oeste e Sudeste.
- As maiores incidências ocorreram em áreas periféricas do município, principalmente nas regiões Sul, Leste e Norte. Destacam-se os distritos de Parelheiros e Marsilac, situados na região Sul; Jardim Helena e Guaianases, na região Leste; Tremembé e Jaçanã, na região Norte e Jaguaré, na região Oeste.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLAN, K.J.; BIGGS, H.M.; HALLIDAY, J.E.B.; KAZWALA, R.R.; MARO, V.P.; CLEVELAND, S.; et al. Epidemiology of Leptospirosis in Africa: A Systematic Review of a Neglected Zoonosis and a Paradigm for 'One Health' in Africa. *PLoS Negl Trop Dis* 9(9): e0003899. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003899>, 2015
- ANDRADE, J.; BRANDÃO, A.P. Contribuição ao conhecimento da epidemiologia de Leptospirose humana, com especial referência ao Grande Rio, no período de 1970 a 1982. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 82(1):91-100, 1987.
- ARAGÃO, H. B. Sobre a presença da Espiroqueta icterohaemorrhagiae nos ratos do Rio de Janeiro. *Brasil-Médico*, 31, 329-330, 1917.
- BACALLAO, J.; SCHNEIDER, M.C.; NAJER, P.; ALDIGHERI, S.; SOTO, A.; MARQUIÑO, W.; SÁENZ, C.; JIMÉNEZ, E.; MORENO, G.; CHÁVEZ, O.; GALAN, D.I.; ESPINAL, M.A. Socioeconomic factors and vulnerability to outbreaks of leptospirosis in Nicaragua. *Int J Environ Res Public Health*; 11(8):8301-18, 2014. doi: 10.3390/ijerph110808301.
- BAILEY, T.C.; GATRELL, A.C. *Interactive Spatial Data Analysis*. Harlow: Longman Scientific & Technical. 1995.
- BARANTON, G.; POSTIC, D. Trends in leptospirosis epidemiology in France. Sixty-six years of passive serological surveillance from 1920 to 2003. *Int J Infect Dis*. ;10(2):162-70, 2006. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(05\)00142-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(05)00142-6/fulltext) Acesso em 14/08/2019
- BARBOSA, W. Leptospirose - Epidemiologia e Fisiopatologia. *Patologias Tropicais*, 5-27, 1972.
- BARCELLOS, C.; et al. Mudanças climáticas e ambientais e as doenças infecciosas: cenários e incertezas para o Brasil. In: *Mudanças climáticas e ambientais: cenários e incertezas*. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 18(3):285-304, jul-set 2009. Disponível em.:

<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v18n3/v18n3a11.pdf>. Acesso em 14/02/2017.

BENCHIMOL, J.L. Febre amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2001.

BEZERRA, L. Saneamento do meio. In: Medicina básica do trabalho. (2 ed. ed., pp. 91-166.). Curitiba : Gênese Editora, 1996.

BHARTHI, A.R.; et al. Lepstospirosis: a zoonotic disease of global importance. The Lancet. Infectious Diseases, 2003.

BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico, Volume 49, Nº 41, Out. 2018. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/outubro/25/2018-033-Leptospirose-situa----o-epidemiol--gica-do-Brasil-no-per--odo-de-2007-a-2016-publica--ao.pdf> Acesso em: 20/08/2019

BRASIL, Manual de controle de roedores. Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, 2002.

BRASIL, Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Introdução à Estatística Espacial para a Saúde Pública; Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 120 p.: il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde) (Série Capacitação e Atualização em Geoprocessamento em Saúde; 3)

BRASIL, Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de bolso. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica.(8), 274-282, 2010.

BRASIL, Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL, Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017. Biblioteca Virtual em Saúde, 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico. Brasília: Ministério da Saúde, 2014

- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. (7 ed.). Brasília: Ministério da saúde, 2009.
- BUZZAR, M.R. Perfil epidemiológico da leptospirose no estado de São Paulo no período de 2007 a 2011. In: Anais da 1ª Conferência Internacional em Epidemiologia. São Paulo, 2012.
- CARVALHO, L.M.V., JONES, C., LIEBMANN, B. Extreme Precipitation Events in Southeast South America and Large-Scale Convective Patterns in the South Atlantic Convergence Zone. *Journal of Climate*, 15, 2377-2394, 2002.
- CARVALHO, M.S.; SOUZA-SANTOS, R. Análise de dados espaciais em saúde pública: métodos, problemas, perspectivas. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 361-378, 2005.
- CARVALHO, S.; MAGALHÃES, M.A.F.M.; MEDRONHO, R.A. Análise da distribuição espacial de casos da dengue no município do Rio de Janeiro, 2011 e 2012. *Rev Saude Publica*. 2017;51:79. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v51/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872017051006239.pdf Acesso em: 04/05/2019.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention. Healthcare Workers | Leptospirosis | CDC. Disponível em: www.cdc.gov/leptospirosis/health_care_workers/index.html Acessado em 05 de março de 2019.
- CEPAGRI - Centro de Pesquisas Meteorológicas Aplicadas à Agricultura. 2018. Disponível em: http://www.cpa.unicamp.br/outras-informacoes/clima_muni_565.html Acessado em :11/03/2018
- CHAKRABARTI, A.; NANDY, M.; PAL, D.; MALLIK, S. A rare case of Weil's disease with alveolar haemorrhage. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Volume 4, Supplement 1, pages S66-S69, 2014.
- COELHO, M.S.Z.S.; MASSAD E. The impact of climate on leptospirosis in São Paulo, Brazil. *Int J Biometeorol*; 56:233-41, 2012

- CORRÊA, M.O. Leptospiroses em São Paulo. Rev. Inst. Adolfo Lutz 29/30: 29-37, 1969/70.
- CORRÊA, M.O.A.; HYAKUTAKE, S.; NATALE, V.; GALVÃO, P.A.A.; AGUIAR, H.A. Estudos sobre a *Leptospira wolffii* em São Paulo. Rev. Inst. Adolfo Lutz 25/27:11-25, 1965/67.
- COSTA, E.; COSTA, Y.A.; LOPES, A.A.; SACRAMENTO, E.; BINA, J.C. Formas graves de leptospirose: aspectos clínicos, demográficos e ambientais. Rev Soc Bras Med Trop. 34(3):261-7, 2001.
- COSTA, F.; HAGAN, J.E.; CALCAGNO, J.; KANE, M.; TORGERSON, P.; et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLOS Neglected Tropical Diseases 9(9): e0003898, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003898> Acessado em: 04 de maio de 2019
- CPHAZ – Centre for Public Health and Zoonosis. Leptospirosis. Disponível em: cphaz.ca/wp-content/uploads/2017/11/Leptospirosis_final.pdf Acessado em 05 de março de 2019.
- CUMBERLAND, P.; EVERARD, C.O.R.; WHEELER, J.G.; LEVETT, P.N. Persistence of Anti-Leptospiral IgM, IgG and Agglutinating Antibodies in Patients Presenting with Acute Febrile Illness in Barbados 1979-1989. European Journal of Epidemiology 17, nº 7: 601-08, 2001. Disponível em www.jstor.org/stable/3583054 Acessado em 28 de novembro de 2018
- DE LA MASA, L.M., PEZZLO, M.T., SHIGEI, J.T., & PETERSON, E.M. Color atlas of medical bacteriology. Washington: ASM Press, 2004.
- DE VRIES, S.G.; VISSER, B.J.; NAGEL, I.M.; GORIS, M.G.; HARTSKEERL, R.A.; GROBUSCH, M.P. Leptospirosis in Sub-Saharan Africa: a systematic review. Int J Infect Dis. 28:47-64, 2014. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(14\)01573-2/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(14)01573-2/fulltext) Acesso em 11/08/2019
- DHEWANTARA, P.W.; MAMUN, A.; ZHANG, W.; YIN, W.; DINH, F.; GUO, D.; HU, W.; COSTA, F.; KO, A.I.; MAGALHÃES, R.J.S. Epidemiological shift and

geographical heterogeneity in the burden of leptospirosis in China. *Infect Dis Poverty* 7, 57, 2018. Disponível em: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-018-0435-2#citeas> Acesso em: 27/12/2019

DIAS, J.P. et al. Factors associated with *Leptospira* sp infection in a large urban center in northeastern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.40, n.5, p.499-504, 2007.

DRUCK, S.; CARVALHO, M.S.; CÂMARA, G.; MONTEIRO, A.M.V. (Ed.). *Análise espacial de dados geográficos*. Planaltina: Embrapa Cerrados, 2004. 209p.

DUARTE, G.G.F. *Análise espacial da endemia de leptospirose na cidade de São Paulo, uma abordagem baseada em geoprocessamento*. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Geociências, Campinas, SP, 2008. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/286935>. Acesso em 12/08/2018

DUPOUEY, J. et al. Human leptospirosis: An emerging risk in Europe? *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*. 37 p. 77–83, 2014.

DUTRA, F.R.L.S.; VALADÃO, R.C.; CONFALONIERI, U.E.; MULLER, G.V. The influence of rainfall variability in default distribution of cases leptospirosis in general Minas Gerais, the period 1998 – 2012. *Hygeia*; 11(20): 106-126, 2015.

ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. *Annual epidemiological report 2014 – food- and waterborne diseases and zoonoses*. Stockholm: ECDC; 2016. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/leptospirosis-annual-epidemiological-report-2016-2014-data> Acesso em: 29/08/2019.

EVANGELISTA, K.V. e COBURN, J. *Leptospira* as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiol.*; 5(9):1413-25, 2010.

FAINE, S.; STALLMAN, N.D. - Amended Descriptions of the Genus *Leptospira* Noguchi 1917 and the Species *L. interrogans* (Stimson 1907) Wenyon 1926 and *L. biflexa* (Wolbach and Binger 1914) Noguchi 1918. *International Journal of Systematic Bacteriology*, oct. 1982, p. 461-463, 1982.

FARR, W. Leptospirosis. *Clinical Infectious Diseases*. 21: p.1-6, 1995.

FIGUEIREDO, G.M. Sistema de Vigilância Epidemiológica – Considerações sobre o comportamento epidemiológico da Leptospirose no Município de São Paulo. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina da USP, 1990.

FIGUEIREDO, C.M.; MOURÃO, A.C.; OLIVEIRA, M.A.A.; ALVES, W.R.; et al. Leptospirose humana no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: uma abordagem geográfica. *Ver Soc Bras Med Trop*. 34(4):331-8, 2001.

FLAUZINO, R.F.; SANTOS, R.S.; BARCELLOS, C.; GRACIE, R.; MAGALHÃES, M.A.F.M.; OLIVEIRA, R.M. Heterogeneidade espacial da dengue em estudos locais. *Saúde Pública*, 1035-1043, 2009.

GARBA, B.; BAHAMAN A.R.; BEJO, S.K.; ZAKARIA, Z.; MUTALIB, A.R.; BANDE, F. Major epidemiological factors associated with leptospirosis in Malaysia. *Acta Tropica*; vol 178 pages 242-247, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X17311361#>
Acesso em: 08/08/2019

GHIZZO FILHO, J. et al. Análise temporal da relação entre leptospirose, níveis pluviométricos e sazonalidade, na região da grande Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 2005-2015. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, [S.l.], v. 47, n. 3, p. 116-132, 2018. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/457>.
Acesso em: 28/07/2019.

GLEAN – Global Leptospirosis Environmental Action Network. Disponível em: <https://sites.google.com/site/gleanlepto/home>. Acesso em: 14/02/2018.

- GOMES, L.S.; CORREA; M.O.A.; JORDAO; F.M. Incidência das leptospiroses humanas em São Paulo. Rev. Inst. Adolfo Lutz 10:93-110, 1950
- GOMES, M.J.P. Gênero *Leptospira* spp. FAVET – UFRGS, 2015. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/1605090/mod_folder/content/0/G%C3%AAnero%20Leptospira%20%202015.pdf?forcedownload=1 Acesso em: 15/01/2018.
- GONÇALVES, N.V.; ARAUJO, E.N.; SOUZA JUNIOR, A.S.; PEREIRA, W.M.M.; et al. Distribuição espaço-temporal da leptospirose e fatores de risco em Belém, Pará, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 21(12):3947-3955, 2016.
- GORIS, M.G.; BOER, K.R.; DUARTE, T.A.; KLIFFEN, S.J.; HARTSKEERL, R.A. Human leptospirosis trends, the Netherlands, 1925-2008. *Emerg Infect Dis.*; 19(3):371-8, 2013. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/19/3/11-1260_article Acesso em: 15/08/2019
- GORIS, M.G.A. Leptospirosis: epidemiology, clinical aspects and diagnosis. Erasmus University Rotterdam, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1765/80097> Acesso em: 15/08/2019.
- GOUVEIA, I.C.M.C. A cidade de São Paulo e seus rios: uma história repleta de paradoxos , *Confins* [Online], 2016. Disponível em: <http://journals.openedition.org/confins/10884> Acesso em: 03/09/2019
- GUIMARÃES, R.M.; CRUZ, O.G.; PARREIRA, V.G.; MAZORO, M.L.; VIEIRA, J.D.; ASMUS, C.I.R.F. Análise temporal da relação entre leptospirose e ocorrência de inundações por chuvas no município do Rio de Janeiro, 2007-2014. *Rio de Janeiro: Ciência & Saúde Coletiva*, 19(9):3683-3692, 2014.
- HUEBNER, H. e REITER, H. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2, 1275-1277, 1915.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – Disponível em: www.ibge.gov.br. Acesso em: 06/03/2018.

- INADA, R.; IDO, Y. Etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagiae). *Journal of Experimental Medicine*, pp. 377-402, 1916.
- JANSEN, A.; SCHONEBERG, I.; FRANK, C.; ALPERS, K.; SCHNEIDER, T.; STARK, K. Leptospirosis in Germany, 1962-2003. *Emerg Infect Dis.*; 11(7):1048-54, 2005. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/7/04-1172_article. Acesso em: 15/8/2019.
- JANSEN, A.; STARK, K.; SCHNEIDER, T.; SCHONEBERG, I. Sex differences in clinical leptospirosis in Germany: 1997-2005. *Clinical Infectious Diseases*; 44:e69-e72, 2007.
- JESUS, M.S.; SILVA, L.A.; LIMA, K.M.S.; FERNANDES, O.C.C. Cases distribution of leptospirosis in city of Manaus, state of Amazonas, Brazil, 2000-2010. *Rev Soc Bras Med Trop.* 45(6):713-6, 2012.
- JOAQUIM, S.F.; LATOSINSKI, G.S.; DIAS, N.M.; CAMPOS, G.A.; CANUTO, L.E.F.; PETILLO, H.M.K.F.; VICTÓRIA, C.; LANGONI, H. Zoonoses em animais de produção: aspectos gerais. *Vet. e Zootec*, 2016.
- KAMATH, R.; SWAIN, S.; PATTANSHETTY, S.; NAIR, N.S. Studying risk factors associated with Human Leptospirosis. *J Global Infect Dis*;6(1):3-9, 2014. Disponível em: <http://www.jgid.org/article.asp?issn=0974-777X;year=2014;volume=6;issue=1;spage=3;epage=9;aulast=Kamath>
Acesso em: 21/08/2019
- KO, A.I.; REIS, M.G.; DOURADO, C.M.R.; JOHNSON, W.G. Jr; RILEY, L.W. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *The Lancet*; 354, 820-25, 1999.
- KULLDORFF, M. A spatial scan statistic, *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 26:6, 1481-1496, 1997. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/03610929708831995?needAccess=true> Acesso em: 06/03/2018.
- KULLDORFF, M. SaTScan™ Manual do Usuário para versão 9.4. Versão Original do Manual Martin Kulldorff. Fevereiro de 2015. Tradutor: Alessandra Cristina

Guedes Pellini. Maio de 2016. Disponível em: <http://www.satscan.org/>
Acesso em: 18/03/2018.

LANDOUZY, L.T. Fièvre bilieuse ou hépatique. (Vol. 56). Paris: Gaz. Hop, 1883.

LARA, J. M. Caracterização da leptospirose no município de Campinas, São Paulo: 2007 a 2014 (88 p.). 2017. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/325571> Acesso em: 14/03/2019.

LARA, J.M. et al. Leptospirose no município de Campinas, São Paulo, Brasil: 2007 a 2014. Rev. bras. epidemiol., São Paulo , v. 22, e190016, 2019. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000100417&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 26/08/2019.

LARREY, D.J. Memories de Chirurgie Militaire em Campagne. Paris, Editeur Smith. 1812. Disponível em: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=+Memories+de+Chirurgie+Militaire+em+Campagne&author=LARREY+D.+J.&publication_year=1812 Acesso em 25/03/2018.

LAU, C.; SMYTHE, L.; WEINSTEIN, P. Leptospirosis: An emerging disease in travellers. Travel Medicine and Infectious Disease; 8, 33e39, 2010.

LAU, C. Human Leptospirosis in Oceania. Neglected Tropical Diseases – Oceania. Springer Nature. 2016.

LIMA, S.C.; SAKATA, E.E.; SANTO, C.E.R.; YASUDA, P.H.; STILIANO, S.V.; RIBEIRO, F.A. Surto de leptospirose humana por atividade recreacional no município de São José dos Campos, São Paulo. Estudo soroepidemiológico. Revista do Ins de Med Trop 32:474-479, 1990.

LUCENA, S.E.F.; MORAES, R.M. Detecção de agrupamentos espaço-temporais para identificação de áreas de risco de homicídios por arma branca em João Pessoa, PB. Bol. Ciênc. Geod; (18), 605-623, 2012.

- MACDOWEL, A. Do icterus epidemicus. (Vol. 7). Arquivos Brasileiros de Medicina, 1917.
- MAGALDI, C. Incidência, prevalência e distribuição das leptospiroses no Brasil. Arq. Hig. Saúde Públ., 187-195, 1963.
- MAGALHÃES, A. Contribuição ao estudo da Spirochetose icterohemorrhagica. Revista dos Tribunais, 64, 1920.
- MARENGO, J.A. Mudanças climáticas globais e seus efeitos sobre a biodiversidade: caracterização do clima atual e definição das alterações climáticas para o território brasileiro ao longo do século XXI. Brasília: M.M.A., 2007.
- MARENGO, J.A. O futuro clima do Brasil. REVISTA USP. São Paulo. n. 103, p. 25-32, 2014.
- MASI, E. Análise da intervenção em series temporais de dengue e leptospirose da cidade de São Paulo: influência de fatores políticos, administrativos, técnicos e ambientais – São Paulo, 2014. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- MASSENET, D.; YVON, J.F.; COUTEAUX, C.; GOARANT, C. An Unprecedented High Incidence of Leptospirosis in Futuna, South Pacific, 2004 - 2014, Evidenced by Retrospective Analysis of Surveillance Data. PLoS One ;10(11): e0142063, 2015. PubMed PMID: 26528546.
- MOLNER, J.G.; KASPER, J.A. Epidemiology and Laboratory Diagnosis of Infectious Jaundice (Weils's Disease). (Vol. 31). 945-950, 1941.
- MOTTOLA, C.; ALHO, A.M.; RAFAEL, T.; GONÇALVES, T.; SEIXAS, R. Leptospirose em Portugal: Situação actual e importância das medidas de controlo no contexto da Saúde Pública. REDVET; 16(2):1-16, 2015. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63641398004>
Acesso em: 21/07/2019
- NOGUCHI, H. Morphological characteristics and nomenclature of Leptospira (Spirochaeta) icterohaemorrhagiae (Inada and Ido). Journal of Experimental Medicine, 27, pp. 575-592, 1918.

- NUNES, F.C. Análise espacial da Leptospirose na cidade de Salvador-Bahia, no período de 1996-2006. Dissertação (mestrado) apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz, 2007.
- NYT - THE NEW YORK TIMES. Find the cause of Weil's Disease. 1916. Versão digitalizada de arquivo impresso do The Times. Disponível em: <https://timesmachine.nytimes.com/timesmachine/1916/10/01/99441382.pdf>. Acesso em: 12/03/2019.
- OLIVEIRA, H.H.; RODRIGUES, M.A.M.; SANTOS, I.S.; FRANCISCHETTI, C.N. Perfil epidemiológico e socioeconômico da ocorrência de casos de leptospirose em municípios da Baixada Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.13 n.23; p. 1479, 2016.
- PAPPAS, G.; PAPADIMITRIOU, P.; SIOZOPOULOU, V.; CHRISTOU, L.; AKRITIDIS, N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int. J. Infect. Dis.*, v.12, p. 351-357, 2008, 2008.
- PELISSARI, D.M.; MAIA-ELKHOURY, A.N.S.; ARSKY, M.L.N.S.; NUNES, M.L. Revisão sistemática dos fatores associados à leptospirose no Brasil, 2000-2009. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 20(4):565-574, out-dez 2011.
- PELLEGRINI, D. C. Análise espaço-temporal da leptospirose no município do Rio de Janeiro (1995-1999). 2003. 1-59. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz.
- PIZA, J.T.; GOMES, L.S. Moléstia de Weil em S. Paulo (nota prévia). *Ann. Paul. Med.*, pp. 23-32, 1930.
- PRABHAKARAN, S.G.; SHANMUGHAPRIYA, S.; DHANAPPAUL, S.; JAMES, A.; NATARAJASEENIVASAN, K. Risk factors associated with rural and urban epidemics of leptospirosis in Tiruchirappalli District of Tamilnadu, India. *J Public Health* 22:323, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10389-014-0611-1> Acesso em: 26/06/2019
- RODRIGUES, C.M. O círculo vicioso da negligência da Leptospirose no Brasil. *Rev Inst Adolfo Lutz*. São Paulo, 76:e1729, 2017.

ROLIM, M. B. Q.; et al. Leptospirose em bovinos: revisão - Medicina Veterinária, (2 ed., Vol. 6). Recife, 2012.

SÁNCHEZ-MONTES, S.; ESPINOSA-MARTÍNEZ, D.V.; RÍOS-MUÑOZ, C.A.; BERZUNZA-CRUZ, M., BECKER, I. Leptospirosis in Mexico: Epidemiology and Potential Distribution of Human Cases. PLoS ONE 10(7): e0133720, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133720>. Acesso em: 07/03/2019

SÃO PAULO, Secretaria Municipal de Saúde. Coordenação de Vigilância em Saúde. Programa de vigilância e controle de leptospirose e roedores do município de São Paulo. São Paulo, 2013.

SÃO PAULO, Secretaria Municipal de Urbanismo e Licenciamento (SMUL). Gestão Urbana. Cadernos de Propostas dos Planos Regionais das Subprefeituras no Sistema de Planejamento Urbano, 2016. Disponível em: <https://gestaourbana.prefeitura.sp.gov.br/marco-regulatorio/planos-regionais/arquivos/> Acesso em: 25/08/2019.

SÃO PAULO, Prefeitura de São Paulo, Infocidade. http://infocidade.prefeitura.sp.gov.br/htmls/2_precipitacao_pluviometrica_1933_10806.html. 2018a. Acesso em: 06/03/2018.

SÃO PAULO, Prefeitura de São Paulo. CEInfo – Coordenação de Epidemiologia e Informação. Informações socioambientais e geoprocessamento. 2012a. Disponível em: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/saude/epidemiologia_e_informacao/informacoes_socioambientais/index.php?p=8452

SÃO PAULO, Prefeitura de São Paulo. CEInfo – Coordenação de Epidemiologia e Informação. Boletim CEInfo Informativo Censo Demográfico 2010/nº 2. 2012b. Disponível em: http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/publicacoes/Boletim_CEInfo_Censo_02.pdf

- SÃO PAULO, Prefeitura de São Paulo. Identificação e delimitação de áreas prioritárias para controle da leptospirose no município de São Paulo. Prêmio São Paulo. Inovação em Gestão Pública. SMS - COVISA, 2007.
- SÃO PAULO, Secretaria de Estado da Saúde. Divisão de Zoonoses. Centro de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria de Controle de Doenças. Leptospirose no Estado de São Paulo, 2007 a 2011. BEPA Bol. Epidemiol. paul. (online). 2012c, vol. 9, n. 107, pp.5-11. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/scielo.php> Acesso em 12/03/2019.
- SÃO PAULO, Secretaria de Estado da Saúde. Divisão de Zoonoses. Centro de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria de Controle de Doenças. Leptospirose Perfil Epidemiológico 2007 a 2017, 2018b. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-por-vetores-e-zoonoses/doc/lepto/lepto0717_perfil_epidemiologico.pdf. Acesso em: 20/05/2019
- SCHNEIDER, M.C.; LEONEL, D.G.; HAMRICK, P.N.; CALDAS, E.P.; VELÁSQUEZ, R.T.; MENDIGAÑA PAEZ, F.A.; et al. Leptospirosis in Latin América: exploring the first set of regional data. Panam Salud, 41 e 81, 2017.
- SEFTON, B. Espiroquetose icterohemorrágica. Subsídio aos estudos feitos no Brasil. Brasil Médico, v.52, p. 379-384, 1938.
- SERUFO, J.C.; et al. Emergências Médicas: questões comentadas. Belo Horizonte: Sografe Editora, p 181, 2012.
- SETHI, S.; SHARMA, N.; KAKKAR, N.; TANEJA, J.; CHATTERJEE, S.S.; BANGA, S.S.; SHARMA, M. Increasing trends of leptospirosis in northern India: a clinico-epidemiological study. PLoS Negl Trop Dis. 2010 Jan 12;4(1): e579, 2010.
- SOARES, T.S.M.; LATORRE, M.R.D.O.; LAPORTA, G.Z.; BUZZAR, M.R. Análise espacial e sazonal da leptospirose no município de São Paulo, 1998 a 2006. Saúde Pública, 44(2), 283-291, 2010.

- SOHAIL, M.; KHAN, M.; IJAZ, M.; et al. Seroprevalence and risk factor analysis of human leptospirosis in distinct climatic regions of Pakistan. *Acta Tropica*. 181. 10.1016/j.actatropica, 2018.
- SOUZA, V.M.M.de; ARSKY, M.L.N.S.; CASTRO, A.P.B.de; ARAUJO, W.N. Anos potenciais de vida perdidos e custos hospitalares da leptospirose no Brasil. *Ver Saúde Pública*; 45(6):1001-8, 2011.
- STIMSON, A. M. Note on organisms found in yellow-fever tissue. *Public Health Report.*, 22, 541-545, 1907.
- TASSINARI, W.S.; PELLEGRINI, D.C.P.; SABROZA, P.C.; CARVALHO, M.S. Distribuição espacial da leptospirose no Município do Rio de Janeiro, Brasil, ao longo dos anos de 1996-1999. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 20(6):1721-1729, nov-dez, 2004
- TASSINARI, W. S. Modelagem espacial, temporal e longitudinal: diferentes abordagens do estudo da leptospirose urbana. Tese apresentada à Escola Nacional de Saúde Pública. Fundação Oswaldo Cruz, 2009.
- THIPMONTREE, W.; SUPUTTAMONGKOL, Y.; TANTIBHEDHYANGKUL, W.; SUTTINONT, C.; WONGSWAT, E.; SILPASAKORN, S. Human leptospirosis trends: northeast Thailand, 2001-2012. *Int J Environ Res Public Health*. ;11(8):8542-51, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25141000> Acesso em: 18/08/2019
- UHLENHUTH, P.; FROMME, W.; *Medizinische Klinik*, Vol. 11:1202-03, 1264-66, 1296, 1375-77, 1915.
- VAN ALPHEN L.B.; LEMCKE KUNOE A.; CEPER T.; KAHLER J.; KJELSO C., ETHELBERG S.; KROGFELT K.A. Trends in Human Leptospirosis in Denmark, 1980 to 2012. *Euro Surveill.* ;20(4):pii=21019, 2015. Disponível em: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21019> Acesso em 11/08/2019
- VANASCO, N.B.; SCHMELING, M.F.; LOTTESBERGER, J.; COSTA, F.; KO, A.I.; TARABLA, H.D. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). *Acta Trop.*; 107(3):255-8,

2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X08001812?via%3Dihub> Acesso em: 11/08/2019

VASCONCELOS, C.H.; FONSECA, F.R.; LISE, M.L.Z.; ARSKY, M.L.N.S. Fatores ambientais e socioeconômicos relacionados à distribuição de casos de leptospirose no Estado de Pernambuco, Brasil, 2001-2009. *Cad Saúde Colet.*20(1):49-56, 2012.

VASCONCELOS, S.A. Zoonoses – conceito, 2013. Disponível em: http://www.praia grande.sp.gov.br/arquivos/cursos_sesap2/Zoonose%20Conceito.pdf/. Acesso em: 13/07/2017.

VICTORIANO, A.F.B. et al. Leptospirosis in the Asia Pacific region. *BMC Infect. Dis.*, 9, 147, 2009.

VIEIRA, S.I. Agentes de doenças profissionais. In: Vieira S.I. *Medicina básica do trabalho*. 2 ed. Curitiba. Gênese Editora. 1996. p. 277-300.

VIEIRA, M.L.; GAMA-SIMÕES M.J.; COLLARES-PEREIRA M. Human leptospirosis in Portugal: A retrospective study of eighteen years. *Int J Infect Dis.* ;10(5):378-86, 2006. Disponível em: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(06\)00002-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(06)00002-6/fulltext) Acesso em: 14/08/2019

WEIL, A. Ueber eine Eigenthümliche mit Milztumor, Icterus und Nephritis Einhergehende Acute Infectionskrankheit. *Dorpater Archiv für Klinische Medizin*, XXXIX (39), 209-232, 1886.

WHO World Health Organization. Human leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. 2003.

WHO World Health Organization. Health topics: leptospirosis. 2013. Disponível em: <http://www.who.int/topics/leptospirosis/en/>. Acesso em: 20/03/2018.

ZUNINO, M.E.; PIZARRO, P.R. Leptospirosis: a literature review. *Chilena Infectol.*, 220-226, 2007.

ANEXOS

Anexo 1 – Ficha de Investigação Epidemiológica (FIE)

 REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE ESTADO DE SÃO PAULO SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE		 SINAN SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO FICHA DE INVESTIGAÇÃO DE LEPTOSPIROSE		Nº		
CASO SUSPEITO: Indivíduo com febre, cefaléia e mialgia, que apresente pelo menos um dos seguintes critérios: Critério 1- antecedentes epidemiológicos sugestivos nos 30 dias anteriores à data de início dos sintomas (exposição a situações de risco, vínculo epidemiológico com um caso confirmado por critério laboratorial ou residir/trabalhar em áreas de risco); Critério 2- pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas: sufusão conjuntival, sinais de insuficiência renal aguda, icterícia e/ou aumento de bilirrubinas e fenômeno hemorrágico.						
Dados Gerais	1	Tipo de Notificação		2 - Individual		
	2	Agravado/doença		LEPTOSPIROSE		
	3	Código (CID10)	Data da Notificação			
Notificação Individual	4	UF	5	Município de Notificação		
	6	Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código		
	7	Data dos Primeiros Sintomas		Código (IBGE)		
	8	Nome do Paciente		9	Data de Nascimento	
Dados de Residência	10	(ou) Idade	11	Sexo		
	12	Gestante		13	Raça/Cor	
	14	Escolaridade		15	Número do Cartão SUS	
	16	Nome da mãe		17	UF	
Dados Complementares do Caso	18	Município de Residência		19	Distrito	
	20	Bairro		21	Logradouro (rua, avenida,...)	
	22	Número	23	Complemento (apto., casa, ...)	24	Geo campo 1
	25	Geo campo 2		26	Ponto de Referência	
	27	CEP		28	(DDD) Telefone	
	29	Zona		30	Pais (se residente fora do Brasil)	
	31	Data da Investigação		32	Ocupação	
Antecedentes Epidemiológicos	33 Situação de Risco Ocorrida nos 30 dias que Antecederam os Primeiros Sintomas - Contato/ Impeza de:					
	<input type="checkbox"/> Água ou lama de enchente <input type="checkbox"/> Fossa, caixa de gordura ou esgoto <input type="checkbox"/> Rio, córrego, lagoa ou represa <input type="checkbox"/> Terreno baldio <input type="checkbox"/> Criação de animais <input type="checkbox"/> Local com sinais de roedores <input type="checkbox"/> Roedores diretamente <input type="checkbox"/> Lixo/ entulho <input type="checkbox"/> Cotas d'água <input type="checkbox"/> Plantio/ colheita (levours) <input type="checkbox"/> Armazenamento de grãos/ alimentos <input type="checkbox"/> Outras: _____					
Dados Clínicos	34 Casos Anteriores de Leptospirose no Local Provável de Infecção nos últimos dois meses					
	<input type="checkbox"/> Casos Humanos <input type="checkbox"/> Casos Animais 1 - Sim 2 - Não 3 - Ignorado					
Atendimento	35 Data de Atendimento		36 Sinais e Sintomas			
	37 Ocorreu Hospitalização		38 Data da Internação			
Atendimento	39 Data de Alta		40 UF			
	41 Município do Hospital		42 Nome do Hospital			
				Código (IBGE)		
				Código		

Dados do Laboratório	Sorologia IgM - Elisa					
	43 Data da Coleta - 1ª amostra		44 Resultado 1ª Amostra 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado		45 Data da Coleta - 2ª amostra	
					46 Resultado 2ª Amostra 1 - Reagente 2 - Não reagente 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado	
	Microalutinação					
	47 Data da Coleta - Micro 1ª amostra		48 Micro 1ª Amostra 1ª sorovar título		49 Micro 1ª Amostra 2ª sorovar título	
	50 Resultado MICRO-aglutinação 1ª Amostra 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Não realizada 9 - Ignorado					
	51 Data da Coleta - Micro 2ª amostra		52 Micro 2ª Amostra 1ª sorovar título		53 Micro 2ª Amostra 2ª sorovar título	
	54 Resultado MICRO-aglutinação 2ª Amostra 1 - Reagente 2 - Não Reagente 3 - Não realizada 9 - Ignorado					
Conclusão	Isolamento					
	55 Data da Coleta		56 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado			
	Imunohistoquímica					
	57 Data da Coleta		58 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado			
	RT-PCR					
	59 Data da Coleta		60 Resultado 1 - Positivo 2 - Negativo 3 - Inconclusivo 4 - Não realizado			
	61 Classificação Final 1 - Confirmado 2 - Descartado		62 Critério de Confirmação ou Descarte 1 - Clínico-Laboratorial 2 - Clínico-Epidemiológico			
Local Provável da Fonte de Infecção						
63 O caso é autóctone do município de residência? 1 - Sim 2 - Não 3 - Indeterminado		64 UF 65 País				
66 Município		Código (IBGE)		67 Distrito		
				68 Bairro		
Característica do Local Provável de Infecção						
69 Área provável de Infecção 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Peri-Urbana 9 - Ignorado		70 Ambiente da Infecção 1 - Domiciliar 2 - Trabalho 3 - Lazer 4 - Outro 9 - Ignorado				
71 Doença Relacionada ao Trabalho 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado		72 Evolução do Caso 1 - Cura 2 - Óbito por leptospirose 3 - Óbito por outras causas 9 - Ignorado				
73 Data do Óbito		74 Data do Encerramento				
Informações complementares e observações						
Data e Endereço se esteve em Situação de Risco Ocorrida nos 30 dias que Antecederam os Primeiros Sintomas						
Data	UF	Município	Endereço	Localidade		
Observações:						
Investigador	Município/Unidade de Saúde		Sinan NET		Código da Unid. de Saúde	
Nome		Função		Assinatura		

Anexo 2 – Tabela de morbidade estimada países e territórios

Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review

Federico Costa, José E. Hagan, Juan Calcagno, Michael Kane, Paul Torgerson, Martha S. Martinez-Silveira, Claudia Stein, Bernadette Abela-Ridder, and Albert I. Ko

S12 Table: Estimated leptospirosis morbidity and mortality by country, grouped according to WHO sub-region.

Country	Morbidity ^a (95% CI)	Mortality ^a (95% CI)
Africa region, stratum D (AFR D)		
Algeria	7.19 (2.64 – 13.02)	0.33 (0.12 – 0.56)
Angola	3.58 (1.26 – 6.15)	0.43 (0.15 – 0.73)
Benin	13.26 (4.73 – 23.61)	0.96 (0.31 – 1.68)
Burkina Faso	12.47 (4.52 – 22.60)	1.09 (0.36 – 1.86)
Cameroon	9.39 (3.23 – 16.56)	0.82 (0.30 – 1.46)
Cape Verde	44.01 (14.62 – 79.55)	2.18 (0.76 – 4.00)
Chad	7.25 (2.63 – 12.31)	0.81 (0.28 – 1.31)
Comoros	74.31 (26.97 – 138.97)	5.43 (1.83 – 9.79)
Equatorial Guinea	18.02 (6.07 – 33.84)	1.59 (0.53 – 2.88)
Gabon	9.63 (3.02 – 20.20)	0.69 (0.23 – 1.34)
Gambia	8.07 (2.83 – 13.85)	0.58 (0.21 – 0.99)
Ghana	17.73 (6.45 – 32.22)	1.07 (0.37 – 1.94)
Guinea	15.36 (5.55 – 26.67)	1.22 (0.42 – 2.10)
Guinea-Bissau	9.67 (3.50 – 16.71)	0.97 (0.34 – 1.62)
Liberia	8.10 (2.79 – 14.64)	0.70 (0.23 – 1.21)
Madagascar	12.29 (4.40 – 20.80)	0.78 (0.27 – 1.33)
Mali	6.60 (2.25 – 11.19)	0.64 (0.22 – 1.08)
Mauritania	8.54 (2.91 – 14.94)	0.59 (0.21 – 1.01)
Mauritius	81.14 (27.42 – 154.71)	4.37 (1.54 – 7.94)
Niger	11.93 (3.91 – 20.85)	1.04 (0.38 – 1.78)
Nigeria	6.72 (2.32 – 11.56)	0.69 (0.24 – 1.14)
Sao Tome	58.86 (20.59 – 107.14)	4.21 (1.33 – 7.65)
Senegal	11.73 (4.10 – 20.59)	0.76 (0.25 – 1.29)
Seychelles	126.64 (43.61 – 234.03)	7.01 (2.28 – 13.16)
Sierra Leone	9.57 (3.30 – 16.12)	0.94 (0.32 – 1.56)
Togo	17.97 (5.88 – 31.42)	1.18 (0.39 – 2.03)
Non-independent colonies, states, and territories		
<i>Mayotte</i>	199.19 (64.06 – 386.05)	64.06 (386.05 – 7.38)
<i>Reunion</i>	31.79 (10.60 – 63.70)	10.60 (63.70 – 1.39)
Africa region, stratum E (AFR E)		
Botswana	5.52 (1.89 – 9.58)	0.35 (0.15 – 0.58)
Burundi	33.40 (11.30 – 61.92)	2.87 (1.09 – 5.18)
Central African Republic	9.87 (3.37 – 16.94)	1.05 (0.43 – 1.75)
Congo	11.46 (4.15 – 22.36)	0.99 (0.40 – 1.75)

Cote d'Ivoire	11.13 (3.91 – 19.76)	0.90 (0.36 – 1.55)
Democratic Republic of the Congo	16.75 (5.65 – 31.65)	1.63 (0.63 – 2.82)
Eritrea	32.18 (10.84 – 61.14)	1.48 (0.54 – 2.76)
Ethiopia	34.99 (11.72 – 66.84)	2.29 (0.90 – 4.12)
Kenya	39.46 (13.04 – 79.16)	2.89 (1.04 – 5.25)
Lesotho	4.24 (1.51 – 7.70)	0.44 (0.17 – 0.75)
Malawi	18.17 (6.35 – 32.86)	1.46 (0.58 – 2.50)
Mozambique	7.54 (2.77 – 12.58)	0.69 (0.29 – 1.15)
Namibia	12.65 (4.62 – 21.72)	0.71 (0.29 – 1.19)
Rwanda	50.27 (15.60 – 108.97)	3.09 (1.14 – 5.80)
South Africa	2.83 (1.07 – 5.03)	0.26 (0.10 – 0.44)
Swaziland	5.50 (1.99 – 9.93)	0.54 (0.22 – 0.91)
Uganda	35.67 (11.57 – 70.67)	2.79 (1.05 – 5.13)
United Republic of Tanzania	20.89 (7.27 – 38.34)	1.69 (0.64 – 2.90)
Zambia	6.12 (2.25 – 10.48)	0.64 (0.26 – 1.04)
Zimbabwe	3.65 (1.31 – 6.13)	0.47 (0.19 – 0.77)
Americas region, stratum A (AMR A)		
Canada	1.89 (0.47 – 3.78)	0.09 (0.03 – 0.18)
Cuba	36.43 (10.71 – 70.85)	2.09 (0.83 – 3.75)
USA	3.81 (1.12 – 6.98)	0.19 (0.07 – 0.34)
Non-independent colonies, states, and territories		
<i>Bermuda</i>	4.07 (1.34 – 7.82)	0.20 (0.07 – 0.37)
<i>British Virgin Islands</i>	123.19 (41.68 – 228.55)	5.88 (2.24 – 10.68)
<i>Cayman Islands</i>	26.43 (8.35 – 50.46)	1.40 (0.48 – 2.90)
<i>French Guiana</i>	34.33 (10.77 – 76.06)	1.22 (0.40 – 2.52)
<i>Guam</i>	48.21 (14.90 – 94.83)	2.14 (0.77 – 3.93)
<i>Hawaii</i>	37.43 (12.58 – 68.35)	2.06 (0.75 – 3.72)
<i>Martinique</i>	49.14 (17.87 – 90.95)	2.41 (0.86 – 4.42)
<i>Netherlands Antilles</i>	46.09 (15.30 – 86.08)	2.40 (0.93 – 4.48)
<i>Puerto Rico</i>	36.11 (11.60 – 68.43)	1.70 (0.65 – 3.31)
<i>St Pierre Miquelon</i>	2.33 (0.72 – 4.53)	0.12 (0.04 – 0.23)
<i>American Virgin Islands</i>	123.19 (41.68 – 228.55)	5.88 (2.24 – 10.68)
<i>Total (non-independent territories)</i>	39.13 (13.71 – 67.20)	1.90 (0.76 – 3.25)
Americas region, stratum B (AMR B)		
Antigua and Barbuda	137.27 (43.33 – 267.49)	6.68 (2.59 – 12.23)
Argentina	3.34 (1.14 – 6.23)	0.16 (0.06 – 0.28)
Bahamas	23.36 (7.27 – 46.23)	1.23 (0.44 – 2.32)
Barbados	146.92 (51.59 – 276.84)	8.12 (3.19 – 15.26)
Belize	19.02 (6.80 – 34.59)	0.81 (0.30 – 1.39)
Brazil	13.77 (4.72 – 27.09)	0.65 (0.24 – 1.24)
Chile	5.37 (1.87 – 9.56)	0.24 (0.09 – 0.44)
Colombia	27.93 (8.68 – 58.05)	1.22 (0.40 – 2.51)
Costa Rica	38.06 (12.92 – 74.16)	1.48 (0.54 – 2.76)
Dominica	42.40 (14.75 – 79.03)	2.45 (0.97 – 4.31)
Dominican Republic	38.60 (13.26 – 72.12)	2.05 (0.82 – 3.72)
El Salvador	15.40 (5.49 – 27.77)	0.70 (0.26 – 1.24)

Grenada	131.53 (46.00 – 243.50)	7.02 (2.69 – 12.83)
Guyana	55.33 (17.46 – 108.36)	3.24 (1.18 – 6.54)
Honduras	18.61 (6.28 – 33.19)	0.83 (0.33 – 1.45)
Jamaica	57.68 (19.64 – 100.48)	3.18 (1.25 – 5.44)
Mexico	8.61 (3.08 – 15.50)	0.37 (0.14 – 0.67)
Panama	29.49 (9.47 – 56.95)	1.24 (0.44 – 2.37)
Paraguay	12.50 (4.10 – 22.03)	0.52 (0.20 – 0.88)
Saint Kitts and Nevis	132.71 (43.10 – 246.48)	7.00 (2.57 – 13.05)
Saint Lucia	193.16 (63.53 – 373.98)	8.65 (3.34 – 16.51)
Saint Vincent and the Grenadines	107.87 (34.85 – 203.93)	5.87 (2.19 – 10.15)
Suriname	26.64 (8.68 – 54.19)	1.37 (0.51 – 2.66)
Trinidad and Tobago	300.48 (95.79 – 607.75)	16.00 (6.07 – 32.15)
Uruguay	3.08 (1.03 – 5.60)	0.16 (0.06 – 0.28)
Venezuela, Bolivarian Republic of	15.48 (4.58 – 33.41)	0.69 (0.25 – 1.32)
Non-independent colonies, states, and territories		
<i>Anguilla</i>	28.84 (10.05 – 58.10)	1.41 (0.50 – 2.94)
<i>Guadelope</i>	36.19 (13.12 – 75.13)	1.71 (0.60 – 3.41)
<i>Monseratte</i>	220.88 (71.54 – 462.80)	10.18 (3.47 – 20.18)
<i>Turks and Caicos^d</i>	23.36 (7.27 – 46.23)	1.23 (0.44 – 2.32)
Americas region, stratum D (AMR D)		
Bolivia	8.94 (3.14 – 15.93)	0.48 (0.17 – 0.83)
Ecuador	35.69 (11.92 – 71.02)	1.62 (0.50 – 3.12)
Guatemala	16.77 (5.96 – 29.96)	0.76 (0.26 – 1.32)
Haiti	32.47 (10.79 – 59.80)	2.30 (0.80 – 4.10)
Nicaragua	23.45 (8.00 – 44.34)	0.91 (0.30 – 1.64)
Peru	19.63 (6.38 – 38.68)	0.79 (0.25 – 1.53)
Eastern Mediterranean region, stratum B (EMR B)		
Bahrain	4.52 (1.37 – 9.18)	0.20 (0.06 – 0.42)
Cyprus	9.45 (3.31 – 16.19)	0.39 (0.13 – 0.69)
Iran, Islamic Republic of	5.47 (2.02 – 9.70)	0.24 (0.08 – 0.43)
Jordan	3.64 (1.28 – 6.63)	0.16 (0.06 – 0.29)
Kuwait	4.86 (1.56 – 9.68)	0.19 (0.05 – 0.37)
Lebanon	2.93 (0.92 – 5.37)	0.15 (0.05 – 0.26)
Libyan Arab Jamahiriya	6.63 (2.11 – 12.33)	0.29 (0.10 – 0.52)
Occupied Palestine	3.11 (1.07 – 5.66)	0.13 (0.05 – 0.23)
Oman	10.65 (3.85 – 19.64)	0.44 (0.14 – 0.79)
Qatar	6.44 (1.96 – 13.83)	0.26 (0.08 – 0.56)
Saudi Arabia	5.68 (1.95 – 10.41)	0.27 (0.09 – 0.48)
Syrian Arab Republic	6.56 (2.19 – 12.13)	0.26 (0.09 – 0.46)
Tunisia	6.41 (2.28 – 11.53)	0.27 (0.09 – 0.49)
United Arab Emirates	11.37 (3.44 – 22.33)	0.40 (0.12 – 0.75)
Eastern Mediterranean region, stratum D (EMR D)		
Afghanistan	2.81 (0.95 – 4.96)	0.37 (0.15 – 0.65)
Djibouti	5.52 (1.90 – 10.30)	0.41 (0.16 – 0.75)
Egypt	11.65 (4.25 – 20.62)	0.56 (0.22 – 1.00)
Iraq	2.71 (0.95 – 4.79)	0.17 (0.07 – 0.29)

Morocco	7.19 (2.55 – 12.90)	0.33 (0.13 – 0.57)
Pakistan	8.32 (2.86 – 15.14)	0.50 (0.20 – 0.86)
Somalia	11.39 (4.12 – 20.25)	1.20 (0.49 – 2.01)
Sudan	11.31 (4.09 – 19.92)	0.84 (0.35 – 1.40)
Yemen	21.78 (6.83 – 40.94)	1.11 (0.42 – 1.95)
Europe region, stratum A (EUR A)		
Andorra	3.54 (1.13 – 6.51)	0.15 (0.05 – 0.30)
Azores	6.55 (2.21 – 11.60)	0.35 (0.12 – 0.64)
Austria	4.53 (1.57 – 8.27)	0.21 (0.07 – 0.38)
Belgium	1.59 (0.52 – 3.49)	0.08 (0.02 – 0.15)
Croatia	5.34 (1.71 – 9.73)	0.27 (0.09 – 0.49)
Czech Republic	2.78 (0.90 – 5.31)	0.14 (0.04 – 0.26)
Denmark	2.42 (0.76 – 4.83)	0.12 (0.04 – 0.22)
Finland	2.31 (0.72 – 4.75)	0.11 (0.03 – 0.24)
France	3.67 (1.28 – 6.85)	0.16 (0.05 – 0.29)
Germany	3.04 (1.00 – 5.81)	0.15 (0.05 – 0.30)
Greece	5.58 (1.99 – 9.79)	0.26 (0.09 – 0.45)
Guernsey	13.57 (4.04 – 27.43)	0.56 (0.18 – 1.25)
Iceland	1.17 (0.35 – 2.46)	0.05 (0.01 – 0.10)
Ireland	4.79 (1.67 – 9.16)	0.18 (0.06 – 0.35)
Isle of Man	4.94 (1.53 – 9.62)	0.23 (0.07 – 0.47)
Israel	4.72 (1.55 – 8.87)	0.19 (0.06 – 0.34)
Italy	5.94 (2.01 – 10.86)	0.26 (0.09 – 0.47)
Jersey	13.18 (4.02 – 26.43)	0.54 (0.15 – 1.10)
Lichtenstein	31.44 (9.19 – 71.10)	1.19 (0.33 – 2.79)
Luxembourg	2.51 (0.83 – 4.87)	0.11 (0.04 – 0.22)
Malta	3.82 (1.26 – 7.18)	0.18 (0.05 – 0.34)
Monaco	2.38 (0.79 – 4.55)	0.12 (0.04 – 0.24)
Netherlands	3.50 (1.18 – 6.69)	0.16 (0.05 – 0.33)
Norway	1.74 (0.54 – 3.79)	0.08 (0.02 – 0.16)
Portugal	8.50 (3.13 – 15.41)	0.38 (0.12 – 0.68)
San Marino	3.76 (1.21 – 6.88)	0.16 (0.05 – 0.30)
Slovenia	7.68 (2.51 – 14.17)	0.35 (0.11 – 0.65)
Spain	5.10 (1.85 – 9.10)	0.22 (0.07 – 0.39)
Sweden	1.56 (0.46 – 3.17)	0.07 (0.02 – 0.15)
Switzerland	4.25 (1.44 – 7.66)	0.19 (0.06 – 0.36)
United Kingdom	2.24 (0.72 – 4.27)	0.10 (0.03 – 0.20)
Non-independent colonies, states, and territories		
<i>Faroe islands</i>	5.42 (1.69 – 11.83)	0.23 (0.07 – 0.53)
<i>Greenland</i>	0.62 (0.16 – 1.41)	0.04 (0.01 – 0.11)
Europe region, stratum B (EUR B)		
Albania	6.52 (2.22 – 12.20)	0.31 (0.12 – 0.56)
Armenia	3.51 (1.20 – 6.28)	0.20 (0.08 – 0.36)
Azerbaijan	3.98 (1.37 – 6.95)	0.22 (0.09 – 0.39)
Bosnia and Herzegovina	7.31 (2.41 – 13.43)	0.36 (0.14 – 0.68)
Bulgaria	3.18 (1.07 – 5.72)	0.19 (0.07 – 0.33)

Georgia	5.13 (1.88 – 9.02)	0.28 (0.11 – 0.48)
Kosovo	6.94 (2.24 – 13.19)	0.32 (0.12 – 0.61)
Kyrgyzstan	6.28 (2.26 – 12.00)	0.34 (0.13 – 0.62)
Montenegro	4.09 (1.47 – 7.32)	0.21 (0.08 – 0.37)
Poland	3.48 (1.08 – 6.95)	0.17 (0.06 – 0.31)
Romania	4.52 (1.49 – 8.21)	0.24 (0.09 – 0.43)
Serbia	4.65 (1.55 – 8.48)	0.25 (0.10 – 0.44)
Slovakia	4.46 (1.57 – 8.73)	0.22 (0.08 – 0.39)
Tajikistan	9.22 (2.82 – 18.19)	0.43 (0.16 – 0.80)
The Former Yugoslav Republic of Macedonia	4.29 (1.47 – 7.87)	0.22 (0.08 – 0.39)
Turkey	3.42 (1.19 – 6.12)	0.16 (0.06 – 0.28)
Turkmenistan	3.73 (1.32 – 6.86)	0.23 (0.09 – 0.39)
Uzbekistan	7.05 (2.45 – 13.18)	0.34 (0.13 – 0.60)
Europe region, stratum C (EUR C)		
Belarus	1.59 (0.52 – 3.19)	0.10 (0.03 – 0.19)
Estonia	1.76 (0.59 – 3.60)	0.09 (0.03 – 0.19)
Hungary	3.14 (0.98 – 5.73)	0.17 (0.06 – 0.30)
Kazakhstan	2.29 (0.81 – 4.33)	0.15 (0.06 – 0.27)
Latvia	1.65 (0.53 – 3.30)	0.10 (0.03 – 0.20)
Lithuania	1.90 (0.61 – 3.80)	0.11 (0.04 – 0.21)
Republic of Moldova	6.65 (2.18 – 12.79)	0.32 (0.11 – 0.60)
Russian Federation	1.08 (0.31 – 2.34)	0.07 (0.02 – 0.15)
Ukraine	1.90 (0.67 – 3.58)	0.12 (0.05 – 0.22)
South East Asia region, stratum B (SEAR B)		
Indonesia	39.20 (12.76 – 77.96)	2.15 (0.81 – 0.01)
Sri Lanka	300.60 (96.54 – 604.23)	17.98 (6.19 – 0.47)
Thailand	39.37 (14.16 – 77.07)	2.06 (0.72 – 0.02)
Timor-Leste	114.14 (37.57 – 214.25)	7.56 (2.67 – 3.21)
South East Asia region, stratum D (SEAR D)		
Bangladesh	19.23 (6.58 – 35.79)	1.00 (0.30 – 1.82)
Bhutan	11.16 (4.06 – 19.93)	0.64 (0.21 – 1.09)
Democratic People's Republic of Korea	3.37 (1.17 – 6.01)	0.20 (0.07 – 0.36)
India	19.69 (6.81 – 36.81)	1.12 (0.38 – 1.95)
Maldives	273.57 (85.47 – 536.69)	11.04 (3.63 – 21.21)
Myanmar	10.81 (3.71 – 18.72)	0.90 (0.32 – 1.51)
Nepal	16.70 (5.63 – 32.21)	0.91 (0.30 – 1.70)
Western Pacific region, stratum A (WPR A)		
Australia	10.51 (3.42 – 19.20)	0.45 (0.16 – 0.79)
Brunei Darussalam	32.44 (9.60 – 63.48)	1.33 (0.45 – 2.79)
Japan	5.46 (1.84 – 10.09)	0.25 (0.10 – 0.47)
New Zealand	3.48 (1.11 – 6.45)	0.15 (0.06 – 0.28)
Singapore	31.03 (8.15 – 69.54)	1.47 (0.43 – 3.72)
Western Pacific region, stratum B (WPR B)		
Cambodia	33.65 (10.68 – 63.81)	1.83 (0.65 – 3.35)
China	10.54 (3.52 – 18.39)	0.50 (0.19 – 0.89)
Fiji	54.38 (18.35 – 101.12)	3.08 (1.25 – 5.50)

Kiribati	106.25 (36.04 – 194.67)	6.23 (2.28 – 10.96)
Lao People's Democratic Republic	19.11 (6.61 – 34.07)	1.09 (0.44 – 1.91)
Malaysia	36.98 (11.36 – 73.20)	1.68 (0.64 – 3.42)
Marshall Islands	25.71 (9.23 – 47.42)	2.23 (0.90 – 4.15)
Micronesia, Federated States of	245.09 (77.30 – 490.19)	12.42 (4.59 – 22.37)
Mongolia	2.65 (0.87 – 5.07)	0.14 (0.05 – 0.25)
Nauru	19.90 (5.48 – 44.02)	1.93 (0.65 – 3.98)
Palau	64.06 (20.93 – 120.03)	3.80 (1.38 – 7.30)
Papua New Guinea	195.22 (61.38 – 370.88)	12.48 (4.68 – 24.09)
Philippines	14.98 (4.94 – 26.91)	0.74 (0.26 – 1.31)
Republic of Korea	5.02 (1.69 – 8.77)	0.22 (0.08 – 0.39)
Samoa	136.69 (47.42 – 274.47)	7.65 (3.08 – 14.22)
Solomon Islands	262.93 (84.11 – 518.76)	12.11 (4.37 – 22.80)
Tonga	116.07 (38.15 – 225.64)	5.92 (2.17 – 11.28)
Tuvalu	74.23 (24.60 – 131.78)	5.03 (1.86 – 8.72)
Vanuatu	121.15 (41.99 – 233.46)	6.41 (2.45 – 11.79)
Viet Nam	49.69 (16.47 – 98.92)	2.09 (0.79 – 4.15)
Non-independent colonies, states, and territories		
<i>French Polynesia</i>	97.49 (32.20 – 179.82)	4.55 (1.67 – 8.01)
<i>Hong Kong</i>	10.37 (3.28 – 20.19)	0.42 (0.15 – 0.83)
<i>Macao</i>	9.72 (3.02 – 19.03)	0.37 (0.13 – 0.71)
<i>New Caledonia</i>	68.53 (22.89 – 124.93)	2.95 (1.13 – 5.36)
<i>Taiwan</i>	13.14 (4.60 – 24.44)	0.54 (0.20 – 0.97)
<i>Wallis and Funtura</i>	745.65 (209.01 – 1754.34)	27.20 (8.41 – 61.99)

Estimates unavailable for the following territories due to missing data: Azores, Falkland Islands, Gibraltar, Svalbard and Jan Mayen Islands. ^aMorbidity and mortality are reported in cases or deaths per 100,000 population. ^cTotal includes non-independent colonies, states, and territories. ^dTurks and Caicos estimate based on population data from Bermuda.

**USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP**



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE TEMPORAL E ESPACIAL DA RELAÇÃO ENTRE LEPTOSPIROSE HUMANA E FATORES DE RISCO NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, BRASIL, 2007

Pesquisador: FATIMA APARECIDA DIZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 98280718.7.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.961.087

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo descritivo ecológico no qual serão utilizadas estatísticas de varredura espacial, espaço-temporal e de variação espacial das tendências temporais de leptospirose. Serão utilizados dados secundários do SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) entre os anos de 2007 e 2016 no município de São Paulo.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a ocorrência de leptospirose humana no município de São Paulo, no tempo e no espaço, entre 2007 e 2016

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Utilização de dados secundário.

Os benefícios se vinculam a produção de conhecimento, que pode contribuir para a melhoria da saúde da população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto detalhado, sem problemas éticos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE : Adequado

Anexada carta da Secretaria Municipal de Saúde liberando o acesso aos bancos de dados

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



Continuação do Parecer: 2.961.087

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1182648.pdf	12/09/2018 11:49:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_FatimaADiz.pdf	12/09/2018 11:46:14	FATIMA APARECIDA DIZ	Aceito
Outros	AutorizacaoSMS.pdf	12/09/2018 11:43:28	FATIMA APARECIDA DIZ	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	12/09/2018 11:12:21	FATIMA APARECIDA DIZ	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 15 de Outubro de 2018

Assinado por:
José Leopoldo Ferreira Antunes
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br



Fatima Aparecida Diz

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6471106839313352>

ID Lattes: **6471106839313352**

Última atualização do currículo em 24/10/2014

Possui graduação em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Fundação Santo André(2001) e especialização em Especialização em Vigilância em Saúde Ambiental pela Universidade Federal do Rio de Janeiro(2014). Atualmente é especialista em saúde da Prefeitura Municipal de São Paulo. Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Saúde Pública. **(Texto gerado automaticamente pela aplicação CVLattes)**

Identificação

Nome	Fatima Aparecida Diz
Nome em citações bibliográficas	DIZ, F. A.
Lattes iD	 http://lattes.cnpq.br/6471106839313352

Endereço

Endereço Profissional	Prefeitura Municipal de São Paulo, Secretaria Municipal da Saúde do Estado de São Paulo. Rua Santa Isabel, 181 - 5º andar Vila Buarque 01221-010 - Sao Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 33978285 Fax: (11) 33978286
------------------------------	---

Formação acadêmica/titulação

2013 - 2014	Especialização em Especialização em Vigilância em Saúde Ambiental. (Carga Horária: 430h). Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ, Brasil. Título: LEPTOSPIROSE HUMANA: ASPECTOS AMBIENTAIS E INCIDÊNCIA, MUNICÍPIO DE SÃO PAULO, SP, BRASIL. 2007 - 2013. Orientador: Renata de Saldanha da Gama Gracie Carrijo.
1998 - 2001	Graduação em Ciências Biológicas. Centro Universitário Fundação Santo André, CUFSA, Brasil.

Atuação Profissional

Prefeitura Municipal de São Paulo, PMSP, Brasil.

Vínculo institucional

2005 - Atual	Vínculo: Servidor Público, Enquadramento Funcional: especialista em saúde, Carga horária: 40
---------------------	--

Outras informações

Atuo na área técnica de vigilância ambiental em saúde

Áreas de atuação

1. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Saúde Pública.
2. Grande área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Epidemiologia.

Produções



Gleice Margarete de Souza Conceição

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/2985380084892392>

ID Lattes: **2985380084892392**

Última atualização do currículo em 10/01/2019

Estatística formada pelo Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo, fez mestrado (1994) e doutorado (1999) em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Atualmente é docente da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Atua na área de Saúde Coletiva, com ênfase em Bioestatística, modelos de morbidade e mortalidade, poluição atmosférica, modelos lineares generalizados e modelos aditivos generalizados. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Gleice Margarete de Souza Conceição
Nome em citações bibliográficas	CONCEIÇÃO, G. M. S.;G.M.S. Conceição;Gleice Margarete de Souza Conceição;Gleice M S Conceição;CONCEIÇÃO, G.M.S.;CONCEIÇÃO, GLEICE MARGARETE DE SOUZA;GLEICE M CONCEIÇÃO;CONCEIÇÃO, GLEICE'M.;CONCEI"O, GLEICE MARGARETE DE SOUZA;CONCEIÇÃO, GLEICE M.S.;DE SOUZA CONCEICAO, G M;CONCEIÇÃO, GLEICE MARGARETE DE S.;CONCEI????O, G;CONCEIÇÃO, GMD;CONCEIÇÃO, G.M.;DE SOUSA CONCEIÇÃO, GLEICE MARGARETE
Lattes iD	 http://lattes.cnpq.br/2985380084892392

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública Cerqueira César 01246904 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617710 Ramal: 3089 Fax: (11) 30617926
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2000 - 2003	Doutorado em Ciências. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, Brasil. Título: Avaliação da associação entre poluição atmosférica e mortalidade com base em dados de autópsia: abordagem epidemiológica e metodologia estatística, Ano de obtenção: 2003. Orientador:  Julio da Motta Singer. Coorientador: Paulo Hilário do Nascimento Saldiva. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: mortalidade; poluição atmosférica; modelos aditivos generalizados. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Bioestatística. Setores de atividade: Saúde Humana.
1997 - 1999	Mestrado em Ciências. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, FMUSP, Brasil. Título: Métodos estatísticos para avaliação da associação entre poluição atmosférica e marcadores de morbi-mortalidade na cidade de São Paulo e aplicações,Ano de Obtenção: 1999. Orientador:  Julio da Motta Singer. Coorientador: Paulo Hilário do Nascimento Saldiva. Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Palavras-chave: mortalidade; poluição amosférica; métodos estatísticos. Grande área: Ciências da Saúde Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Bioestatística. Setores de atividade: Saúde Humana.
1989 - 1994	