



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
CURSO DE DOUTORADO EM SAÚDE PÚBLICA

ERICKA SOUZA BROWNE

**LEPTOSPIRAS NAS AMÉRICAS DE 1930- 2017: UM ESTUDO SOBRE DIVERSIDADE DE SOROVARES
PATOGÊNICOS E NICHOS ECOLÓGICOS.**

Salvador

2023

ERICKA SOUZA BROWNE

**LEPTOSPIRAS NAS AMÉRICAS DE 1930-2017: UM ESTUDO SOBRE DIVERSIDADE DE SOROVARES
PATOGÊNICOS E NICHOS ECOLÓGICOS.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de doutora em Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Federico Costa

Salvador

2023

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

B882l Browne, Ericka Souza.

Leptospiras nas Américas de 1930-2017: um estudo sobre diversidade de sorovares patogênicos e nicho ecológico / Ericka Souza Browne. – Salvador: E.S. Browne, 2023.

142 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Federico Costa.

Tese (doutorado) – Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Leptospirose. 2. Sorovares. 3. Georreferenciamento. 4. Nicho Ecológico. 5. Análise Geoespacial. 6. Mudanças Climáticas. I. Título.

CDU 616.993



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva - ISC
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

ERICKA SOUZA BROWNE

LEPTOSPIRAS NAS AMÉRICAS DE 1930-2017: UM ESTUDO SOBRE DIVERSIDADE DE SOROVARES PATOGÊNIOS E NICHOS ECOLÓGICO.

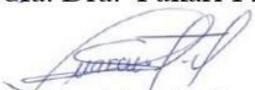
A Comissão Examinadora abaixo assinada aprova a Tese, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data da defesa: 27 de fevereiro de 2023.

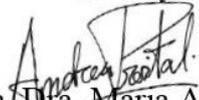
Banca Examinadora:


Prof. Dr. Federico Costa - Orientador - ISC/UFBA


Profa. Dra. Yukari Figueroa Mise - ISC/UFBA


Prof. Dr. Marcio Santos da Natividade - ISC/UFBA


Prof. Dr. Thadeu/Sobral de Souza – UFMT


Profa. Dra. Maria Andrea Previtali – FHUC/UNL

Salvador

2023

Sumário

ABSTRACT	7
1.Introdução	8
2.Referencial teórico	10
<i>2.1 Leptospirose.....</i>	<i>10</i>
<i>2.2 Patógeno</i>	<i>14</i>
<i>2.3 Ciclo.....</i>	<i>18</i>
<i>2.4 Padrão epidemiológico.....</i>	<i>19</i>
<i>2.5 Padrão ecoepidemiológico.....</i>	<i>28</i>
<i>2.6 Nicho ecológico</i>	<i>32</i>
3.Relevância social e científica.....	36
4.Objetivos.....	38
5. Artigo 1: Revisão sistemática sobre a distribuição geográfica de sorovares patogênicos de <i>Leptospira</i> nas Américas, 1930-2017.....	39
6. Artigo 2: Epidemiologia da Leptospirose humana nas Américas: Uma revisão sistemática e metanálise.	86
7.Artigo 3: Influência das mudanças climáticas no potencial de transmissão da Leptospirose nas Américas: Um estudo com abordagem de modelos de Nicho ecológico.	114
7. Referências	129
8. Conclusões.....	142

RESUMO

A leptospirose é um problema de saúde pública, e está entre as doenças negligenciadas do mundo. É uma doença infecciosa zoonótica causada por bactérias do gênero *Leptospira*, que possui elevada diversidade de sorovares e de reservatórios. Sendo assim, é de essencial importância conhecer a distribuição geográfica de sorovares e seus nichos ecológicos. Este estudo teve como objetivo geral: Caracterizar a diversidade de leptospirosas patogênicas nas Américas e sua relação com seus nichos ecológicos e impacto na transmissão da leptospirose. Respondemos a esse objetivo através de três artigos. Artigo 1: O objetivo foi caracterizar a distribuição geográfica dos sorovares patogênicos de leptospirosas nas Américas, a partir de uma revisão sistemática entre 1930 a 2017, onde foram identificados um total de 1310 artigos. Após avaliação por critérios de inclusão e exclusão com base na revisão de título e resumo, permaneceram 750 artigos. Por fim, a avaliação do texto completo e analisados 283 artigos, dos quais 69 foram realizados em humanos, 86 em animais silvestres e 182 em animais domésticos, maior parte deles realizados no Brasil (104), em ambientes rurais, sendo os sorovares mais frequentes: o *Icterohaemorrhagiae*, *Pomona*, *Canicola* e *Grippotyphosa*. Os resultados encontrados apontam para uma concentração de pontos georreferenciados na América latina, principalmente no Brasil. Além disso, estudos que aprofundem sobre as características ambientais devem ser explorados. Artigo 2: Este estudo tem como objetivo analisar a prevalência de leptospirose nas Américas, a partir de uma revisão sistemática com metanálise, no período de 1930 a 2017, realizada em seis plataformas de pesquisa: PubMed, Web of Science, Scopus, Lilacs, Embase e Cochrane. Os artigos (77) foram encontrados em todos os países das Américas; Norte (11, 14%), Central (9;11%) e Sul (42; 53%); maior parte proveniente de zona rural (12;15%) e 53 (67.9%) artigos são de 2000 a 2017. A prevalência geral média de leptospirose em todos os artigos corresponde a 28% (0.23-0.32) IC 95%. Os países com maior prevalência foram EUA (41%), Brasil (21%) e Colômbia (29%). Os sorovares mais frequentes encontrados foram: *Icterohaemorrhagiae* (43;55%), *Canicola* (35; 45%), *Pomona* (28; 36%) e *Grippotyphosa* (26;33%). Existe uma variabilidade de espécies e sorovares de *Leptospira* distribuídas de forma heterogênea pelas Américas, com alta prevalência em alguns países, o que mostra ser necessário empreender ações para o controle dessa doença que ainda é negligenciada no mundo. Artigo 3: O objetivo investigar o a distribuição geográfica atual e o impacto de diferentes cenários de mudanças climáticas na distribuição geográfica potencial de sorovares patogênicos de leptospirosas circulantes nas Américas. Informações relacionadas aos sorovares incluindo localização e reservatório foram extraídas de artigos identificados através de uma revisão sistemática de 1930-2017. Variáveis ambientais foram utilizadas como preditoras na modelagem de nicho ecológico. As análises foram baseadas na escala de transmissão da leptospirose no tempo e no espaço, considerando sorovares patogênicos, tendo em vista RCP 4.5 e RCP8.5, para os anos de 2050 e 2070. Os resultados apontam para um potencial conservação de transmissão de leptospirose em cenários de mudanças climáticas globais, principalmente na América central e sul. E, finalmente, acredita-se que a partir dos achados encontrados, será possível mitigar ações de conservação ambiental com a finalidade de controlar e reduzir as consequências das mudanças de temperatura futuras, que são variáveis importantes para a transmissão da leptospirose. **Palavras-chave:** leptospirose, sorovares, georreferenciamento, nicho ecológico, análise geoespacial; mudanças climáticas.

ABSTRACT

Leptospirosis is a public health problem, and it is among the world's neglected diseases. It is a zoonotic infectious disease caused by bacteria of the genus *Leptospira*, which has a high diversity of serovars and reservoirs. Therefore, it is essential to know the geographic distribution of serovars and their ecological niches. This general objective of this study was characterizing the diversity of pathogenic leptospire in the Americas and its relation to their ecological niches and impact on the transmission of leptospirosis. We responded to this objective through three articles. Article 1: The objective was to characterize the geographic distribution of pathogenic leptospire serovars in the Americas, based on a systematic review between 1930 and 2017, where a total of 1310 articles were identified. After evaluation by inclusion and exclusion criteria based on title and abstract review, 750 articles remained. Finally, the evaluation of the full text and analyzed of 283 articles, of which 69 were performed in humans, 86 in wild animals and 182 in domestic animals, most of them performed in Brazil (104), in rural environments, being the most frequent serovars: the *Icterohaemorrhagiae*, *Pomona*, *Canicola* and *Grippotyphosa*. The results found point to a concentration of georeferenced points in Latin America, especially in Brazil. In addition, studies that deepen the environmental characteristics should be explored. Article 2: This study aims to analyze the prevalence of leptospirosis in the Americas, from a systematic review with meta-analysis, in the period from 1930 to 2017, carried out on six research platforms: PubMed, Web of Science, Scopus, Lilacs, Embase and Cochrane. Articles (77) were found in all countries of the Americas; North (11, 14%), Central (9;11%) and South (42; 53%); most from rural areas (12;15%) and 53 (67.9%) articles are from 2000 to 2017. The overall average prevalence of leptospirosis across all articles corresponds to 28% (0.23-0.32) 95% CI. The countries with the highest prevalence were the USA (41%), Brazil (21%) and Colombia (29%). The most frequent serovars found were: *Icterohaemorrhageae* (43;55%), *Canicola* (35;45%), *Pomona* (28;36%) and *Grippotyphosa* (26;33%). There is a variability of *Leptospira* species and serovars heterogeneously distributed throughout the Americas, with high prevalence in some countries, which shows that it is necessary to undertake actions to control this disease that is still neglected in the world. Article 3: The objective is to investigate the current geographic distribution and the impact of different climate change scenarios on the potential geographic distribution of pathogenic leptospiral serovars circulating in the Americas. Information related to serovars including location and reservoir was extracted from articles identified through a systematic review from 1930-2017. Environmental variables were used as predictors in ecological niche modeling. Analyzes were based on the scale of leptospirosis transmission in time and space, considering pathogenic serovars, considering RCP 4.5 and RCP8.5, for the years 2050 and 2070. The results point to a potential conservation of leptospirosis transmission in scenarios of global climate change, mainly in Central and South America. And finally, it is believed that based on the findings found, it will be possible to mitigate environmental conservation actions to control and reduce the consequences of future temperature changes, which are important variables for the transmission of leptospirosis.

Key words: leptospirosis, serovars, georeferencing, ecological niche, geospatial analysis, climate change.

1.Introdução

A leptospirose é um importante problema de saúde pública. Causada por bactérias do gênero *Leptospira*, considerada uma doença ambiental, já que é transmitida através do contato com animais infectados com água ou lama contaminados com o patógeno(KO; GOARANT; PICARDEAU, 2009). Mundialmente mais de um milhão de casos de leptospirose e 150.000 óbitos são reportados a cada ano. O quadro clínico é altamente diverso variando desde formas assintomáticas ou subclínicas até formas graves que podem levar a morte. Os sintomas, na fase aguda, não diferem tanto de infecções comuns, como febre alta, cefaleia, mialgias, calafrios e com menos frequência problemas gastrointestinais(HAAKE; LEVETT, 2015). Estima-se que a letalidade de formas graves dessa doença seja de aproximadamente 10%-15% quando o quadro clínico corresponde a Síndrome de Weil é maior que 50% para Síndrome da hemorragia pulmonar(ADLER; DE LA PENA MOCTEZUMA, 2010; GOUVEIA et al., 2008; TREVEJO et al., 1998) .A alta letalidade dessa patologia traz encargos financeiros e sociais nos países subdesenvolvidos, gerando gastos para a saúde. Somente na América Latina são reportados em torno de 7000 casos por ano dessa doença(PEREIRA et al., 2017), produzindo elevados custos e estima-se que os 3.492 casos de leptospirose ocorridos em 2008 no Brasil "geraram ao Sistema de Saúde um custo estimado de R\$1.542.526,92", com perda de renda de R\$27.744.133,33(PEREIRA, 2014).

As leptospiras infectam os reservatórios animais, colonizando os rins, onde se multiplicam, e de onde são liberadas para ao ambiente. Existe uma elevada diversidade de reservatórios entre os quais se destacam: cães, suínos, ruminantes e roedores. Roedores do gênero *Rattus*, especialmente, *R. norvegicus*, são os principais reservatórios nas áreas urbanas carentes(COSTA et al., 2014, 2015b). Já em áreas rurais a infecção humana é de forma acidental, pois, se dá através do contato com fezes/urinas, carcaças de animais mortos e restos de abortamento. O risco de infecção depende de comportamento individual e do contato com animais de estimação, roedores e animais silvestres (mamíferos, aves, reptéis e anfíbios). Os fatores de risco para infecções e causadores de surtos dependem das interações entre seres humanos, animais e meio ambiente, e variam significativamente entre os locais com base em fatores ambientais, culturais e sociodemográficos. (observar repetições)

A dinâmica de transmissão é, portanto, altamente complexa e variável, e provavelmente evoluirá com a mudança ambiental global de ambientes naturais e antropogênicos. No ambiente urbano as comunidades carentes de grandes centros urbanos são as que possuem maior prevalência de leptospirose devido a presença de grandes áreas alagadiças, esgotos a céu aberto e ausência de coleta sistemática de lixo. Essas características favorecem a infestação de roedores nessas comunidades, e, conseqüentemente elevam o risco de transmissão desta doença (CIPULLO; DIAS, 2012; MARTINS; PENNA; LILENBAUM, 2012). Em ambientes rurais, os fatores de risco estão associados ao contato com solo contaminado por urina com leptospiras, e a transmissão para o homem ocorre através da realização de atividades ocupacionais, como plantio do arroz e agricultura. Além disso, existem fatores que podem favorecer a transmissão em ambientes rurais, como a hidrografia e o tipo de vegetação, como por exemplo a presença de brejos e savanas. (BARCELLOS et al., 2003)

Atualmente, as leptospiras podem ser classificadas em patogênicas, intermediárias e saprófitas, fazendo parte do total de 24 sorogrupos que se diversificam em mais de 260 sorovares ou sorotipos, e cada um tem seu hospedeiro específico, e este pode albergar um ou mais sorotipos, que podem determinar diferentes formas de manifestação clínica no homem, variando de simples febre até a morte. A presença do *R. novgicus*, espécie mais comum encontrada no Brasil, está associada a contaminação por vários sorovares de *Leptospira*, dentre eles o sorogrupo *icterohaemorrhagiae*, responsável pela forma aguda grave da leptospirose e o *Copenhageni* é o sorovar mais frequente na área do bairro de Pau da Lima, Salvador (Bahia) (BELLO et al., 2013; MARTINS; LILENBAUM, 2013) e nos pacientes com leptospirose (KO et al., 1999). Existem no total 64 espécies de leptospiras, distribuídas em três subgrupos: Patogênicas, intermediárias e saprófitas. Os sorovares patogênicos, que podem provocar infecções em humanos e animais, pertencem ao subgrupo patogênico e intermediário. As espécies patogênicas são: *L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. noguchii*, *L. borgpetersenii*, *L. alexanderi*, *L. weilli*, *L. santorosai*, *L. kmetyi* e *L. alstoni*, *L. mayottensis*, *L. dzianensis*, *L. barantonii*, *L. tipperaryensis*, *L. putramalaysiae*, *L. adleri*, *L. ellisii*, *L. gomenensis*. E as espécies intermediárias são: *L. licerasiae*, *L. bromii*, *L. wolffii*, *L. inadai*, *L. Fainei*, *L. licerasiae*, *L. hartskeerlii*, *L. dzoumogneensis*, *L. selagorensis*, *L. haakei*, *L. andrefontaineae*, *L. saintgironisae*, *L. koniamboensis*, *L. neocaledonica*, *L. johnsonii*, *L. sarikeiensis*, *L. langatensis*, *L. semungkikensis*, *L. fletcheri*, *L. Fluminis*, *L. perolatii*. (LEHMANN et al., 2014; LEVETT, 2001; THIBEAUX et al., 2018; VINCENT et al., 2019). Os sorovares pertencentes a essas espécies

podem provocar graves infecção em humanos, como por exemplo, o sorovar *Icterohemorrhagiae*. Além disso, ainda, existem sorotipos desconhecidos na natureza e não há estudos suficientes que demonstrem quais as suas consequências para a saúde humana.(KOIZUMI et al., 2009)

Existe um grande número de sorovares presentes no ambiente urbano e rural, mas nem todo animal reservatório está apto para carrear qualquer tipo de sorovar de *Leptospira*. A especificidade de hospedeiro reservatório é uma característica marcante das leptospiroses e estudos têm demonstrado que existe uma tropia do sorovar Pomona e o Grippothyphosa por suínos, Hardjobovis e wolfii por bovinos.(LEVETT, 2001) Essa especificidade por hospedeiro ainda não foi totalmente elucidada, mas acredita-se que podem existir componentes na camada lipoproteica dos sorovares que tem afinidade pelo hospedeiro específico(LEVETT, 2001) .

Tendo em vista que o conhecimento sobre a diversidade dos sorovares, assim como a influência do meio ambiente na transmissão da leptospirose nas Américas é essencial para a criação de estratégias de prevenção sejam voltadas para minimizar o contato do ser humano com esses animais, além de possibilitar a imunoprofilaxia específica para cada patógeno e controle da doença.

2.Referencial teórico

2.1 Leptospirose

História

Sintomas compatíveis com leptospirose têm sido descritos reiteradamente na idade antiga (ADLER; DE LA PENA MOCTEZUMA, 2010). Na Grécia, Hipócrates (460 a 377 a.c.), descreveu icterícia infecciosa em indivíduos (FAINE et al., 1999). Na China uma doença com sintomas similares era descrita como febre dos arrozais. No Japão, era conhecida como febre dos sete dias. Posteriormente, em 1800, o médico militar Larrey descreveu casos de icterícia infecciosa entre os soldados do exército de Napoleão Bonaparte, durante a guerra no Cairo (LARREY, 1812). O pesquisador alemão Adolf Weil, em 1886, lançou um ensaio no "Dorpatener Archiv für Klinische Medizin" que caracterizou os sintomas da Doença de

Weil, icterícia, esplenomegalia e nefrite, após verificar quatro casos clínicos na cidade de Heidelberg, na Alemanha.

A partir da primeira guerra mundial (1914-1918), os estudos sobre a leptospirose aumentaram após relato de 350 casos da doença na França. Todavia, até então o agente causador não havia sido descoberto, o que ocorreu somente em 1915, com a divulgação de um artigo científico de dois pesquisadores, Inada e Ido, que conseguiram identificar o agente, sendo parte da família Spirochaeta (ADLER, 2015). Nesse mesmo ano, Uhlenhut e Fromme, através da inoculação de sangue contaminado de soldados suspeitos de doença de Weil em cobaias, comprovaram a existência desse patógeno e deram-lhe o nome de “Spirochaeta icterohaemorrhagiae”. O Gênero *Leptospira* só surgiu a partir de 1917, como proposta de Noguchi devido a sua forma espiralada.

No Brasil, os primeiros trabalhos foram em 1818, no Rio de Janeiro e São Paulo, por Aragão e Carini, respectivamente, confirmando a presença de ratos no país. Em 1917, Aragão constatou a presença da *Leptospira icterohaemorrhagiae* após estudo com *Rattus norvegicus*, no Rio de Janeiro. Em 1940, Dacorso Filho observou as manifestações clínicas da doença em 11 cães, após sua morte. Em 1954, Veronesi, descreveu um caso de febre canicola humana, relacionando este caso com o sorovar *canicola*, frequentemente associado aos cães. Em 1963, Magaldi realizou um estudo da distribuição da *Leptospira spp.* no Brasil, publicando sua incidência e prevalência. Em 1970, após estudos de soros de 21.263 humanos e animais durante 9 anos, realizado por Santa Rosa e colaboradores, foi observado a existência do sorovar Wolffii com prevalência de 23,6% em soro de bovinos, foram identificados com maior frequência o sorovar Pamona (19,5%) em soro suínos e nos soros humanos foi identificado com maior predominância o sorovar Icterohaemorrhagiae (FAINE et al., 1999; JOUGLARD; DELLAGOSTIN, 2005).

Manifestações clínicas em humanos

As manifestações clínicas da leptospirose variam de assintomáticas a graves e seus primeiros sinais e sintomas geralmente são inespecíficos, como hipertermia, náuseas, cefaleia, entre outros, podendo ser confundidos com outras doenças como a dengue e influenza (BHARTI et al., 2003; HAAKE; LEVETT, 2015). Na fase precoce a doença é caracterizada pelo aparecimento de sinais e sintomas, como: febre, mialgia, vômito, cefaleia, dor abdominal, hemoptise, hepatomegalia, icterícia, dentre outras. (LEVETT, 2001).

Nessa fase, o sintoma que pode ser diferencial para o diagnóstico clínico é a sufusão conjuntival, hiperemia e edema da conjuntiva, que aparecem em torno de 30% dos pacientes com leptospirose. A forma grave da doença ou mais conhecida como Síndrome de Weil é caracterizada por insuficiência renal, hemorragia pulmonar e icterícia, podendo estar presente em 10% a 15% dos pacientes com leptospirose. Esses três achados, mas principalmente a hemorragia pulmonar e a insuficiência renal aguda, devem ser avaliadas com muita atenção, pois, podem ser marcadores de gravidade da doença (BRASIL, 2014). Portanto, ao ser identificado mínimos sinais de presença de insuficiência respiratória e febre, assim como presença de hipocalemia, indicativo de doença renal inicial na leptospirose, a forma grave pulmonar renal da doença deve ser suspeitada e medidas de controle e tratamento devem ser estabelecidos com brevidade pela equipe de saúde.

Como observado, a maior parte dos sinais e sintomas da leptospirose são inespecíficos e de difícil diferenciação. Dessa forma, faz-se necessário, o levantamento da história de exposição a fatores de risco, como contato com água, lama e enchentes, exposição a urina de animais infectados, presença de ratos nos arredores do domicílio, ou residir/trabalhar em área com risco conhecido de leptospirose, são importantes informações que podem aumentar a suspeita de leptospirose.

Para um melhor manejo do diagnóstico de leptospirose existem critérios diferenciais que são definidos por protocolos nacionais e internacionais. No Brasil, o Ministério da Saúde lançou em 2014, um manual detalhando de como deve ser realizada a confirmação de caso, a conduta diagnóstica e critério para internação hospitalar (BRASIL, 2014). Em Sri Lanka, em 2016, a unidade de epidemiologia produziu um guideline que, além de abordar os critérios brasileiros, apresenta o manejo clínico nas complicações pulmonares, hepáticas, hematológicas, cardíacas e renais. (UNIT, [s.d.]) Nos Estados Unidos, a WHO (World Health Organization), em 2003, publica um guia para diagnóstico, vigilância e controle da leptospirose humana, dando ênfase aos aspectos importantes dos diferentes exames diagnósticos laboratoriais e a segurança destes testes em humanos (ORGANIZATION, 2003).

Os casos assintomáticos da leptospirose não são raros e o paciente não apresenta nenhum sinal ou sintoma da doença, e o diagnóstico é confirmado após teste sorológico. Contudo, os mecanismos biológicos desse tipo de caso de aspectos subclínicos ainda não foram totalmente elucidados na literatura. O único dado existente sobre a relação entre infecção

assintomática e casos graves é um trabalho realizado no Hospital de referência Couto Maia e em uma coorte no bairro de Pau da Lima, onde foi identificada uma razão de 191 infecções assintomáticas para cada caso de leptospirose grave hospitalizado, entre os anos de 2013 e 2015(SACRAMENTO et al., [s.d.]).

Carga da doença

A incidência global e a descoberta de novas espécies desde a década de 1970 e 1980, principalmente, tem contribuído com o crescimento da notificação de casos graves em todo o mundo, sendo estimado 1 milhão de casos anualmente (TORGERSON et al., 2015). Diante dessa situação, em 2009, a Organização Mundial de Saúde (OMS) formou um grupo de referência sobre a carga da leptospirose (LERG), que tem como objetivo produzir estudos relacionados a morbidade e mortalidade por leptospirose, estimar a carga da doença e ampliar o conhecimento sobre modelos de transmissão e repercussões políticas da leptospirose na população. A última revisão sistemática indicou variações na incidência de leptospirose em áreas endêmicas e epidêmicas em humanos, 5 a 14 casos por 100.000 habitantes, como por exemplo, na Europa 0,5/100.000 hab. e na África 95/100.000 hab.(TORGERSON et al., 2015).

A carga da doença para população pode ser estimada a partir anos de vida ajustado por incapacidade (DAYLs- Disability Adjusted Life Years). É uma medida de déficit de saúde, equivalente a um ano de vida saudável perdida. “Essa métrica permite a comparação direta entre problemas de saúde pública em termos comuns que primariamente refletir o impacto na capacidade produtiva econômica”(TORGERSON et al., 2015). Segundo esse indicador, a carga global de leptospirose foi estimada em 2,90 milhões de DALYs por ano, o que representa todos os habitantes de uma cidade do tamanho de Roma, que perdem em média um ano de vida saudável. Em comparação com outras doenças, a magnitude da leptospirose é semelhante à da esquistossomose, leishmaniose e filariose linfática e cerca de 73% da cólera. Contudo, ainda é considerada uma das principais causas de mortalidade (principalmente sexo masculino, com 2,33 milhões DALYs), excedendo outras formas de doenças febris hemorrágicas. A maior carga de doença estimada ocorreu em regiões tropicais e nos países mais pobres do mundo. Isso interfere diretamente na produtividade econômica da população, especialmente, em países de baixa e média renda, visto que a faixa etária mais produtiva é afetada pela doença(TORGERSON et al., 2015).

Leptospirose no Brasil e na Bahia

No Brasil, cerca de 4 mil casos são notificados por ano, segundo levantamento epidemiológico do Ministério da Saúde. Somente no período de 1999 a 2005, foram confirmados 22.774 casos, com incidência média de 1,8 por 100 mil habitantes e 2.574 óbitos(SOUZA et al., 2010). Já no período de 2010 a 2014 foram notificados 20.810 casos, com 1694 óbitos, sendo que o maior número de casos da doença foi observado nas regiões Sudeste (7.457) e Sul (6.030), seguidos pelas regiões Norte (3.929), Nordeste (3.141) e Centro-Oeste (253). Na região Sudeste, o estado de São Paulo teve maior percentual de casos confirmados (20,9%), em seguida, Santa Catarina (10,7%), Rio Grande do Sul (10,6%) e Acre (10,5%). De acordo com o Sistema Nacional de Agravos de notificação (SINAN), a letalidade entre 2015 e 2019, na região Sudeste seja de 12,7%, Nordeste de 13% e Centro oeste, de 11,6%.

Os casos devem ser obrigatoriamente notificados desde 1993, conforme a portaria n. 204 de 17 de fevereiro de 2016(NACIONAL, 2019) e portaria de consolidação n. 4, de 28 de setembro de 2017, que destacam as doenças de notificação compulsória no Brasil, sendo essencial para a visualização do perfil epidemiológico da leptospirose.

A distribuição da leptospirose no Brasil tem características endêmicas e ocorre em todos os meses do ano, apesar de ser uma doença mais frequente em meses chuvosos, ou em períodos de enchentes e inundações, causando frequentemente epidemias urbanas anuais³¹.

Estima-se que na Bahia foram notificados 231 casos suspeitos de leptospirose até dia 17 de dezembro de 2018, destes 58 (25,1%) foram confirmados em 20 municípios, 127 descartados (55,0%), 31 (13,4%) inconclusivos e 15 estão (6,5) em branco no Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN). Dentre os 20 municípios, Salvador aparece em primeiro lugar com coeficiente de incidência de 4,4 casos/100.000 hab. O sexo masculino é o que tem maior risco de adquirir a doença, atingindo em torno de 75,5%, e na faixa etária entre 20 a 49 anos(LEPTOSPIROSE; CASO, 2018).

2.2 Patógeno

Classificação

O agente causador da leptospirose é uma bactéria espiroqueta chamada *Leptospira* da família leptospiraceae e pode causar infecção sintomática e assintomática em humanos e animais. O gênero *Leptospira* pode ser dividida em patogênica, intermediária e saprófita. Os grupos que provocam infecções incluem 35 espécies (THIBEAUX et al., 2018; VINCENT et al., 2019) e contém mais de 250 sorovares, sendo os mais importantes na infecção humana: *Leptospira interrogans*, *Leptospira kirschneri* e *Leptospira noguchii* (LEHMANN et al., 2014). Sorovar ou sorotipo é a variação dos tipos de bactérias caracterizada a partir da composição da sua membrana plasmática e representa a unidade taxonômica básica. Cada espécie de bactéria tem diferentes sorovares; os patogênicos da *Leptospira* são aqueles que produzem a doença nos indivíduos, como por exemplo, no Brasil, os sorovares Icterohaemorrhagiae e Copenhageni frequentemente estão relacionados aos casos mais graves.

A classificação da bactéria é baseada nas características da constituição do epitopo da camada lipopolissacarídica (LPS) presente na membrana da bactéria. Em cada *Leptospira*, há um específico epitopo, com orientação e quantidade de carboidrato específico, o que determina a diversidade antigênica entre os numerosos grupos de sorovares. Dessa forma, os estudos realizados para a identificação e classificação de espécies de leptospiros são feitos a partir do uso de tecnologias específicas que podem ser moleculares ou sorológicas. A classificação molecular da *Leptospira* é baseada na microbiologia molecular é feita a partir da análise de fragmentos do DNA, RNA e as cadeias protéicas da bactéria e existe uma diversidade de tecnologias que podem determinar e caracterizar os arranjos genéticos das leptospiros, como por exemplo o MLST (Multilocus Sequence Typing). A classificação sorológica baseia-se na identificação da reação antígeno-anticorpo, sendo, portanto, capaz de identificar anticorpos específicos de imunoglobulinas específicas, como por exemplo, o ELISA-IgM e MAT.

Características da *Leptospira*

As leptospiros possuem as características da família Leptospiraceae, possuindo 0,1 a 0,2 µm de diâmetro e 6-12 µm de comprimento; forma fina e espiralada; dois flagelos; têm estruturas de superfície semelhante de bactérias Gram-positivas e negativas; são aeróbicas estritas; catalase positivas; oxidases negativas; quimiorganotróficas; incapazes de

metabolizar os açúcares; não necessitam de aminoácidos para o crescimento. Entretanto, necessitam de vitaminas B1 e B12, gorduras de cadeia longa, ácidos e sais de amônio; podem também crescer em outros meios, contendo albuminas e soro de coelho, por exemplo.(ADLER; DE LA PENA MOCTEZUMA, 2010)

Diagnóstico

O diagnóstico de leptospirose não é fácil devido às características de seus sintomas serem comuns em doenças virais. Existem diferentes testes diagnósticos utilizados na prática clínica e sua escolha dependerá da capacidade financeira dos laboratórios e das organizações de saúde, e também da duração dos sintomas. Existem métodos para a identificação da *Leptospira* que podem ser diretos ou indiretos. O diagnóstico através do método direto é baseado na identificação do agente etiológico, por meio de cultura, visualização por microscopia e PCR. Já a identificação por métodos indiretos é a partir da detecção de anticorpos específicos anti-leptospira utilizando testes como MAT, ELISA e testes de diagnóstico rápido. Estes testes diagnósticos também podem ser didaticamente divididos em diagnóstico molecular, sorológico e isolamento e cultura de leptospirosas.

O mais utilizado em todo o mundo é o MAT (Teste de Aglutinação Microscópica), com a detecção de anticorpos específicos, identificando sorovares e sorogrupos de leptospirosas, e requer amostra no período agudo da doença (5 a 7 dias) ou na convalescência, sendo este último 14 dias após a fase aguda, o que pode dificultar a confirmação diagnóstica(ADLER; DE LA PENA MOCTEZUMA, 2010). A titulação considerada como positiva (infecção por *Leptospira*) na maioria dos estudos, é igual ou acima de 400, apesar de já existirem pesquisas que consideram igual ou acima de 100(YU-LING CHOU, CHANG-SHUN CHEN, LIU[†], 2008). Apesar de apresentar altas sensibilidade e especificidade, pode ter problemas na detecção em regiões com presença de múltiplos sorovares, além de se exigir a presença de cepas ainda vivas. Para melhorar a qualidade desse teste, alguns laboratórios, inclusive do Brasil, têm usado um kit teste padronizado e seguro para a detecção de diferentes leptospirosas. Outro teste sorológico é a detecção de anticorpos IgM, mais sensível que o MAT e é utilizado somente na fase aguda da doença.

O teste ELISA (Ensaio de imunoabsorção enzimática) é também amplamente utilizado e possui a vantagem de não ser necessário a coleta de cepas vivas, porém, esse teste não pode ser empregado para detecção de sorovares, e geralmente é utilizado com outro teste

diagnóstico, pois ele sozinho não é recomendando devido a seus indicadores de sensibilidade e especificidades serem mais baixos do que do MAT. Utiliza variedades antigênicas, a exemplo de lipoproteínas recombinantes como LipL32. Também pode ser encontrada como Kits comercializáveis que utilizam o grupo não patogênico da *Leptospira biflexa* Patoc.(ADLER; DE LA PENA MOCTEZUMA, 2010; MUSSO; LA SCOLA, 2013; PLANK et al., 2015)

O diagnóstico molecular é baseado na identificação do DNA de *Leptospira* em amostras biológicas, e é comumente utilizado o PCR (Reação em cadeia da polimerase). Geralmente utiliza genes como *rrs*, *gyrB*, or *secY*, ou genes não patogênicos como a *lipL32*, *lig*, or *lfb1*. Contudo, esse teste apresenta uma limitação de não detectar o sorovar. Outro, que tem sido utilizado é o PFGE (Pulsed-field gel electrophoresis), pois, tem demonstrado maior sensibilidade que o PCR, detectando mais sorovares, mas possui também a limitação de não poder ser o único teste aplicado, sendo necessário a utilização de outro teste, de preferência sorológico(GALLOWAY; LEVETT, 2008; PLANK et al., 2015). O PFGE, apesar de ser pouco utilizado, é tido como padrão-ouro para identificação de sorovares já existentes e novos, pois, tem demonstrado muita rapidez na identificação do patógeno, diminuindo o tempo de diagnóstico e contribuindo para a identificação do reservatório mais facilmente(HERRMANN et al., 1991).

Assim como o PFGE, a sorotipagem é feita também pelo CAAT (cross-agglutinin absorption test), que utiliza basicamente soros imunes produzidos em coelhos. Por esse motivo, é um teste que demora e precisa de um conjunto de cepas de referência do gênero *Leptospira*, que geralmente está disponível em laboratórios internacionais(MACHRY et al., 2010).

Outros testes são utilizados, porém, com menor frequência como o MLST (Multilocus Sequence Typing), o FSA e o mAbs. O MLST é um método de genotipagem que utiliza isolados bacterianos mantidos em bancos de sequência genética, como no website *Leptospira* MLST (<http://leptospira.mlst.net>), que possui mais de 190 isolados. Este banco, porém, não possui o sequenciamento genético de todas as espécies patogênicas e também há divergências genotípicas entre elas, o que se torna uma limitação importante para o estudo e caracterização das leptospiros(BOONSILP et al., 2013). O FSA (Fator Serum Analysis) é um teste mais refinado que o CAAT, porém seu uso é restrito devido sua complexidade; usa soros anti-leptospira de coelhos. O teste de anticorpos monoclonais

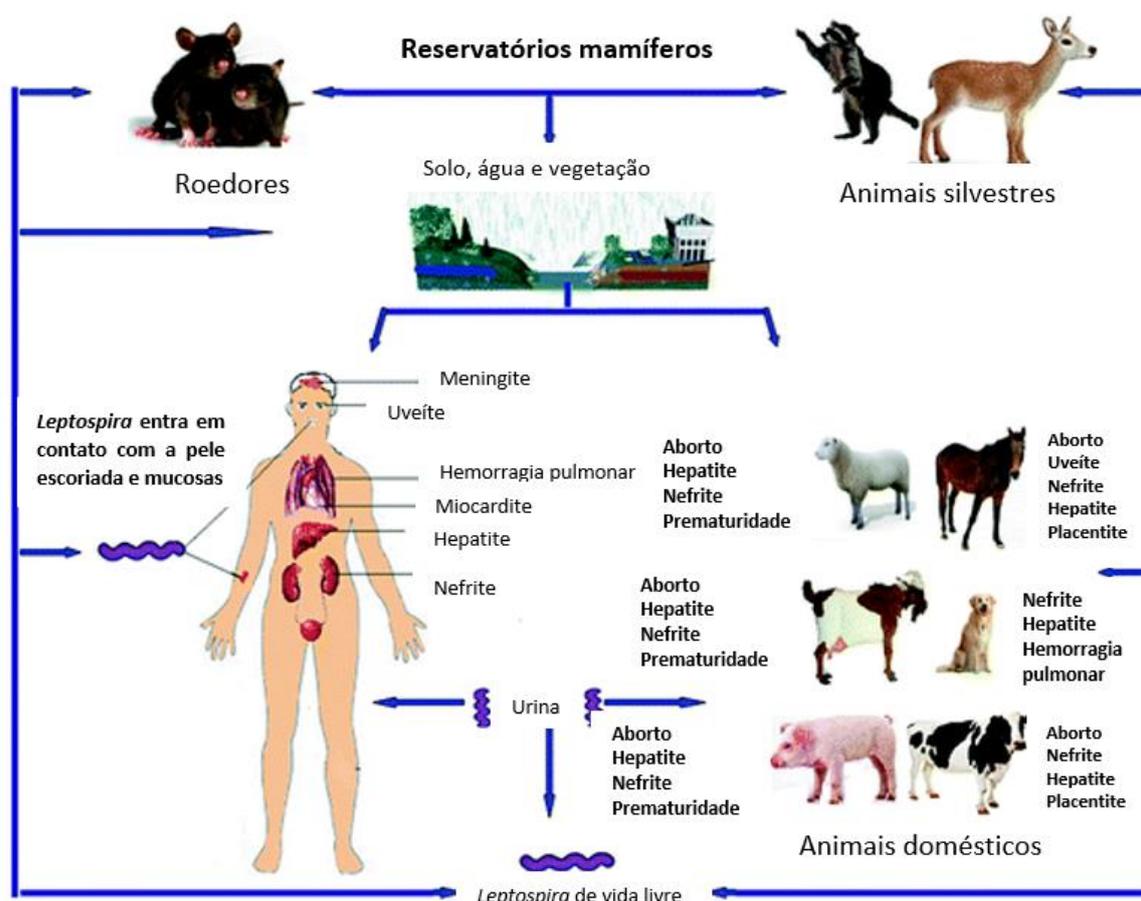
(mAbs), utiliza painéis de anticorpos monoclonais feitos com base em combinações, ou mosaicos, de epítomos característicos de certos sorovares, é de fácil aplicação e rápido, podendo ser aplicados em mais de 70% dos isolados(ADLER; DE LA PENA MOCTEZUMA, 2010). Este teste pode indicar novos sorovares quando há diferenças na aglutinação obtidas a partir do painel de anticorpos.

O isolamento da *Leptospira* e a identificação do sorovar é essencial para o entendimento da epidemiologia da Leptospirose, pois, o conhecimento do tipo de sorovar pode influenciar diretamente nas medidas de controle dos animais hospedeiros da doença, por exemplo.

2.3 Ciclo

A transmissão da leptospirose é influenciada pelas características do agente infeccioso, à suscetibilidade de hospedeiros, concentração demográfica, movimentação, interação entre espécies e populações, finalidade de uso dos animais e, sobretudo, pelas condições ambientais que permitem sua manutenção e multiplicação(HERHOLZ, C.; JEMMI, T.; STARK, K.; GRIOT, 2006). O ciclo da *Leptospira* envolve basicamente três componentes: meio ambiente, reservatórios e os seres humanos (hospedeiro acidental). Os roedores são seus principais reservatórios, mas podem ser albergados por animais domésticos e silvestres. A sua transmissão pode ser direta, quando há contato com animais infectados e indireto, quando a infecção se dá através da exposição com solo ou água contaminado com urina infectada(ADLER; DE LA PENA MOCTEZUMA, 2010; HAAKE; LEVETT, 2015; LEVETT, 2001). O homem é hospedeiro acidental, não sendo essencial para a manutenção do ciclo biológico da *Leptospira*. A transmissão entre humanos pode ocorrer, mas são casos raros e isolados através do sêmen e do leite materno. E, entre animais, diretamente, através do contato sexual ou inseminação artificial.

Figura 1. Ciclo animal e ambiental da leptospirose.



Fonte: Adaptado de Faisal S.M., McDonough S.P., Chang YF. (2012)

Leptospiras e o ambiente

As condições ambientais têm papel importante no ciclo da leptospirose, pois, as leptospiras precisam de condições ótimas para sua sobrevivência, como umidade, tipo de solo, temperatura e pH adequados. As leptospiras somente sobrevivem em temperaturas tropicais com variação de 28 a 30° C e em regiões com alta umidade e com pH próximos da neutralidade, podendo permanecer nessas condições por até duas semanas ou mais. São sensíveis a temperaturas acima de 50°C e não sobrevivem em temperaturas frias (abaixo de 10°C), sua atividade é inibida em pH abaixo de 6,0 e acima de 8,0 e são facilmente destruídas no suco gástrico(MACHRY et al., 2010).

2.4 Padrão epidemiológico

Padrões epidemiológicos

reconhecida a partir de relatos de ocorrência na zona rural(LELU et al., 2015), onde seu padrão é historicamente conhecido, e frequentemente associado às atividades agrícolas e pecuárias (risco ocupacional)(BHARTI et al., 2003; LAU et al., 2016; MARTINS; LILENBAUM, 2013; VANASCO et al., 2008a). O contato com o solo contaminado a partir do cultivo de verduras, frutas e cereais, além a criação de animais domésticos, como bovino, equino e caprino, são fatores de risco importantes para transmissão da leptospirose(BINTI DAUD A, MOHD FUZI NMH, WAN MOHAMMAD WMZ, 2018; BROWN et al., 2011). O cultivo de arroz e plantações irrigadas são consideradas atividades de alto risco para aquisição de uma série de doenças, inclusive leptospirose(AGAMPODI et al., 2015; PELISSARI et al., 2011). O contato direto com água em períodos prolongados aumenta a probabilidade de infecção pela *Leptospira*, e adicionado a isso, a presença de roedores é constante nesse tipo de plantação, principal reservatório de leptospiras(TEJADA CAMINITI et al., 2011). Assim, também, o risco de transmissão de leptospirose pode ser visto em plantações de morango e outros cultivos(DESAI et al., 2009).

No contexto rural, os animais domésticos, como cães, caprinos, equinos, bovinos e suínos, têm papel importante devido a contaminação de propriedades rurais e disseminação da doença para os humanos. A transmissão nesses animais ocorre de forma direta, pelo contato das mucosas e da pele com a urina e/ ou órgãos de animais contaminados com leptospiras. Dessa forma, as vias sexuais, transplacentária e mamária são elementos importantes de transmissão(FAVERO et al., 2017; LILENBAUM; SOUZA, 2003; PICARDEAU, 2013).

Estima-se que no Brasil a prevalência da *Leptospira* em rebanhos bovinos possa chegar a 100% em algumas regiões do país. Isso representa uma preocupação para a saúde pública, já que o contato desses rebanhos com o homem é um fator determinante na transmissão dessa doença(MIASHIRO et al., 2018; NETO; MARTINS, 2005), podendo trazer consequências para a criação de gado, como óbito (5% a 15% dos animais) e de suas crias devido às consequências da bactéria na eficiência reprodutiva, ocasionando infertilidade, abortos, retenção de placenta, natimortalidade, alterações congênitas e redução na produção de leite, e podem provocar congestão pulmonar, icterícia, alteração da ruminação, hemoglobinúria, dentre outros(FAINE et al., 1999; FAVERO et al., 2017). A criação de rebanhos de bovinos para abate e venda em açougues, por exemplo, representam um fator de risco ocupacional importante para a leptospirose humana. E além disso, os pecuaristas estão expostos a condições ambientais de risco e somado a isso, as

características das leptospirosas permitem a sobrevivência por longos períodos (mais de 120 horas em condições ideais), aumentando, assim, ainda mais o risco de transmissão humana (BINTI DAUD A, MOHD FUZI NMH, WAN MOHAMMAD WMZ, 2018; PICARDEAU, 2013).

Os rebanhos de suíno, caprino e equino são também reservatórios da leptospirose e têm sido bem estudados. Nos suínos, a prevalência de *Leptospira* em suínos pode variar entre 2% a 80%, dependendo da região em análise (CALDERÓN et al., 2014; SAMICO-FERNANDES et al., 2019; VALENÇA et al., 2013). As manifestações clínicas da doença são basicamente síndrome respiratória e reprodutiva, geralmente provoca aborto ou nascimento de porcos fracos que morrem logo após o nascimento (alta natimortalidade), sendo que, as manifestações agudas são raras, e esses animais podem carrear as bactérias em seus rins por longos períodos, eliminando-as através da urina, podendo contaminar meio ambiente, alimentos e a água. Roedores são importantes na manutenção do ciclo nos criadouros de suínos (BROWN et al., 2011; CALDERÓN et al., 2014; ESCANDÓN-VARGAS; OSORIO; ASTUDILLO-HERNÁNDEZ, 2017; SAMICO-FERNANDES et al., 2019).

Em equinos, a leptospirose é comumente assintomática, mas pode apresentar-se de forma aguda ou crônica, também. Na forma aguda, podem apresentar encefalite, hepatite e septicemia, além de distúrbios reprodutivos, com mais frequência, juntamente com casos de problemas oculares como a conjuntivite, ceratite e uveíte, o que afeta muito na comercialização e produção desses animais. Tem como principal fonte de alimento, a forragem, geralmente provenientes de áreas pantanosas, áreas perto de lixões podem favorecer a ocorrência de outros reservatórios, aumentando o risco de contaminação nessas áreas (ALVES et al., 2016; BARWICK et al., 1998; ULLMANN; LANGONI, 2011).

A infecção de leptospirose em ovelhas é mais frequente quando são usados sistemas de manejos intensivo e extensivo juntamente com o rebanho bovino e a via de transmissão ocorre comumente após utilização da água coletiva nas calhas. Mas, a transmissão também pode ocorrer a partir do contato com urina contaminada ou pelo contato com placenta, sexual, fluidos vaginais e leite contaminado. Os sintomas clínicos são parecidos com os dos bovinos, como febre, anorexia, icterícia intensa, hemoglobinúria, anemia e sinais nervosos (LUCHEIS; FERREIRA JR., 2011; MARTINS; LILENBAUM, 2014).

Os cães são importantes reservatórios urbanos da leptospirose, porém, podem estar presentes em zona rural e seu contato com o rebanho pode propagar a doença, visto que ele também faz parte do ciclo de transmissão. Geralmente, são hospedeiros naturais do

sorovar Canicola, podem apresentar sintomas agudos, com icterícia, presentes em mais jovens e a forma ictérica, com insuficiência renal e uremia, e os sintomas mais comuns incluem: êmese, diarreia (nem sempre), ulcerações na cavidade oral e necrose da língua, nos casos mais avançados(HAGIWARA; LUSTOSA; KOGIKA, 2004; KIKUTI et al., 2012; LANGONI et al., 2008; LELU et al., 2015).

O trabalho em áreas rurais e manuseio com animais são importantes fatores de risco para infecção com as leptospirosas. Estima-se, que no Uruguai entre 2015 e 2017, 162 casos de leptospirose foram confirmados, dos quais, 71,4% eram trabalhadores em zona rural, em contato direto com animais (60,2%) e com produtos derivados de animais (11,2%)(COSTA et al., 2015a; MENY et al., 2019). Na Malásia, em um estudo realizado com 350 agricultores de óleo de palma, identificou-se uma prevalência de leptospirose de 28,6%, sendo mais frequente em adultos jovens de 31 anos e idade, aproximadamente, sendo em sua maioria homens (84,6%)(MOHD RIDZUAN; AZIAH; ZAHIRUDDIN, 2016).

Em agricultores, a transmissão da leptospirose está diretamente ligada a exposição ao solo contaminado com a urina bovina e de outros animais reservatórios da doença. Nesse contexto, a presença de ratos, mais comumente do *Rattus Rattus* (atraído muitas vezes por oferta de alimentos em lixos residenciais e depósitos de ração) podem favorecer a transmissão da leptospirose, pelo aumento concentração patogênica. Adicionalmente, deve-se considerar outros fatores que envolvem o ambiente para a manutenção da vida da bactéria, como pH, tipo de solo, relevo e presença ou não de preditores relacionados a distância do rio ou riacho principal e a precipitação máxima no mês mais chuvoso(BINTI DAUD A, MOHD FUZI NMH, WAN MOHAMMAD WMZ, 2018; LAU et al., 2016). Além disso, a falta de água em casa e a presença de rios próximos, aumenta risco de infecção entres esses trabalhadores, devido a exposição a água doce não tratada(BARCELLOS; SABROZA, 2001b; LAU et al., 2010, 2016).

Tendo em vista, que o conhecimento sobre os riscos ocupacionais entre trabalhadores rurais é de fundamental importância para entendimento do ciclo da leptospirose, existem variáveis que, como sugerido em um estudo realizado na Índia, têm demonstrado grande relevância, como realização de atividades ao ar livre, presença de cortes ou feridas durante o trabalho(AMBEKAR et al., [s.d.]; NAIR et al., 2014), e contato com restos alimentares ingeridos por ratos(NAIR et al., 2014).

O controle da leptospirose em zona rural é complexo, pois, sua via de transmissão é mais diversa. Entretanto, em matadouros esse controle pode ser realizado a partir da aplicação de bom manejo zoonosológico das propriedades, com a higiene adequada no processo de ordenha e das fontes de água, evitando assim, a disseminação da *Leptospira* para o rebanho e para os produtos à base de carne(LANGONI et al., 2008).

A elevada prevalência de leptospirose em animais reflete uma deficiência no manejo higienicosanitário, visto que a via de transmissão está relacionada com o contato com urina contaminada em pastos, na água e nos alimentos e, além disso, outros fatores como o compartilhamento de espaços com diferentes espécies animais, acesso fácil a brejos, riachos e alagadiços contaminados, presença de animais domésticos, sinantrópicos e silvestres em contato com os rebanhos e a aquisição de animais infectados, estão diretamente associados com a manutenção da *Leptospira* no meio ambiente(BARWICK et al., 1998).

Padrão urbano

A urbanização foi fator fundamental para a mudança do padrão epidemiológico da leptospirose(COSTA et al., 2015a; LAU et al., 2010). O crescimento desordenado das cidades e a falta de infraestrutura adequada e de saneamento básico, aumentaram a frequência de doenças infectocontagiosas incluindo leptospirose(ADLER et al., 2015; GANOZA et al., [s.d.]; REIS et al., 2008). O acúmulo de lixo e problemas de escoamento de água pluvial, aumentando as zonas alagadiças favoreceram a infestação de roedores que são os principais reservatórios neste ambiente(BARCELLOS; SABROZA, 2001b; REIS et al., 2008; SCHNEIDER et al., 2012b).

Os fatores de risco existentes em ambientes urbanos não diferem tanto dos ambientes rurais quando considera-se as condições ambientais, como alto índice pluviométrico, presença de reservatórios e temperaturas tropicais/ subtropicais(DAMASCO et al., 2011; DESAI et al., 2009; PIERRE, 2018). Adicionalmente, fatores ambientais, como residências próximas a esgotos a céu aberto, e acúmulo de lixo, densidade de ratos e topografia do relevo propício a inundações, que são importantes características na transmissão da leptospirose(BARCELLOS; SABROZA, 2000; FELZEMBURGH et al., 2014; HAGAN et al., 2016; KO et al., 1999; MACIEL et al., 2008). A deficiência ou ausência de saneamento básico, presença

de aglomerações de pessoas e de casas, são importantes preditores da doença em ambientes urbanos (BARCELLOS; SABROZA, 2001a; KO et al., 1999; MACIEL et al., 2008; MUTALIP et al., 2019). Contudo, isso não significa que em comunidades com outros padrões não haja infecção por leptospirose, pois estudos já demonstram que existe uma variabilidade de distribuição desse patógeno, relacionada às características específicas regionais e culturais que influenciam na dinâmica de transmissão (FELZEMBURGH et al., 2014; LAU et al., 2016; REIS et al., 2008).

Notadamente, tem-se observado o aumento de casos de leptospirose em países europeus devido, principalmente, ao crescimento desordenado das cidades (DUPOUEY et al., 2014). Na América Latina, estima-se que as taxas de morbidade podem variar de 3,9 por 100.000 habitantes na América do sul a 50,7 por 100.000 habitantes nos países caribenhos (COSTA et al., 2015a), atingindo normalmente as populações após períodos chuvosos, inundações ou após desastres naturais, e, trabalhadores que estão mais expostos ao risco, como pessoas que trabalham com esgotos (MACIEL et al., 2008; SCHNEIDER et al., 2012a).

Os principais reservatórios urbanos da leptospirose são os cães e os roedores. Os cães são os reservatórios preferenciais do sorovar Canicola, mas podem também albergar outros sorovares como Autumnalis e Grippotyphosa, mostrando uma diversidade maior de transmissão (GAUTAM et al., 2010; KIKUTI et al., 2012; LELU et al., 2015). Sabe-se que os cães de áreas urbanas têm maior risco de infecção do que os cães rurais, devido à proximidade deste com os roedores e com condições sanitárias inadequadas, o que aumenta o nível de infecção, e conseqüentemente o nível de contaminação do meio ambiente, através da eliminação de leptospiras na urina (GAUTAM et al., 2010; HAGIWARA; LUSTOSA; KOGIKA, 2004; KIKUTI et al., 2012; MORIKAWA et al., 2015).

Os roedores têm sido considerados os reservatórios principais da *Leptospira* e sua epidemiologia é bem conhecida em todo o mundo. As principais espécies responsáveis pela transmissão em ambientes urbanos e peridomésticos são *Rattus norvegicus* e *Rattus rattus*, que são portadores assintomáticos crônicos das leptospiras. Eles carregam a bactéria nos túbulos renais desde onde é eliminada para o meio ambiente (BOEY; SHIOKAWA; RAJEEV, 2019). Roedores do gênero *Rattus* são reservatórios de leptospiras patogênicas e saprófitas, e comumente albergam o sorovar *Icterohaemorrhagiae* (PUI et al., 2017), por sua vez associada a manifestações graves da doença (Doença de Weil's). Fatores de risco como lixo, esgoto a céu aberto e falta de estrutura na construção de residências em

comunidades mais vulneráveis, favorecem a reprodução destes roedores e a manutenção de populações com elevadas densidades(PANTI-MAY et al., 2016).

Padrão silvestre

Assim como em animais domésticos, a leptospirose também afeta várias espécies de animais silvestres e estes podem albergar uma diversidade grande de sorovares. Ainda não é muito claro se animais domésticos podem contribuir na dinâmica deste ciclo(ARENT et al., 2016). Contudo, estudos em zoológicos(LENHARO; SANTIAGO; LUCHEIS, 2012; LILENBAUM et al., 2002) e em áreas de reserva natural(JORGE et al., 2011), descrevem alta prevalência de leptospira entre esses animais. A prevalência de anticorpos pode variar de 6% em reptéis a aproximadamente 31% em mamíferos selvagens, evidenciando a importância em estudar mais esses grupos animais, visto que, muitos deles podem ser criados em cativeiro ou zoológico, possuindo contato direto com os seres humanos(JOBBINS; ALEXANDER, 2015; LENHARO; SANTIAGO; LUCHEIS, 2012; VIEIRA; PINTO; LILENBAUM, 2018).

Frequentemente, estes animais silvestres se comportam como reservatórios. Entretanto, a excreção para o meio ambiente varia dependendo da espécie animal e do sorovar envolvido na infecção(ADLER et al., 2015; ADLER; DE LA PENA MOCTEZUMA, 2010; VIEIRA; PINTO; LILENBAUM, 2018). Os sintomas, geralmente, não evoluem para desfechos fatais, mas podem interferir do ciclo reprodutivo com infecção do aparelho reprodutivo feminino, provocando abortos e infecção do feto. Contudo, formas graves podem ser observadas, através da presença de icterícia, implicações pulmonares e meningoencefalite(ADLER et al., 2015; CARVALHO et al., 2004; PETERSEN et al., 2001).

Muitos estudos revelam que os animais silvestres infectados pela *Leptospira*, incluindo espécies de macacos, leões marinhos, porco selvagem, urso, coyote, raposa, gambá, gato maracaia, cobra, javali, veado dentre outros, exibem perfis epidemiológicos com diferentes sorovares e diferentes habitats, inclusive em zoológico, onde o risco de transmissão para humanos deve ser observado e controlado(DE LIMA BRASIL et al., 2013; LENHARO; SANTIAGO; LUCHEIS, 2012). Existem estudos que caracterizam os aspectos clínicos em leões marinhos(NEELY et al., 2018) , em macacos de diversas espécies(PEREIRA

et al., 2005), em pássaros(DE LIMA BRASIL et al., 2013; JOBBINS; ALEXANDER, 2015), em lobos(KHAN et al., 1991), tamanduás mirins e tatus(LENHARO; SANTIAGO; LUCHEIS, 2012).

Os estudos de animais em jardins zoológicos são de grande importância como fonte de informação epidemiológica, e apesar dos cuidados sanitários, esse ambiente ainda é importante fonte de contaminação de zoonoses, pois, os animais silvestres podem ser hospedeiros e reservatórios de agentes etiológicos diversos, como a leptospirose. Nesse contexto, a transmissão desse agente pode ocorrer para animais sinantrópicos, animais do próprio zoológico, funcionários e os visitantes(LENHARO; SANTIAGO; LUCHEIS, 2012). Contudo, alguns estudos observam que, ainda não há evidências científicas suficientes que justifiquem o papel dos animais silvestres como fonte de infecção para o rebanho e para os seres humanos, bem como, os sorovares mais prevalentes envolvidos na infecção(ADLER; DE LA PENA MOCTEZUMA, 2010; PETRAKOVSKY et al., 2014).

Então, há dificuldade em se avaliar a leptospirose em animais silvestres, devido à falta de estudos, não somente em zoológicos, mas principalmente em seus habitats naturais. Adicionalmente, nota-se que a vigilância epidemiológica de diversos países possui limitações para identificar pacientes com leptospirose nestas áreas.

Padrão recreacional e ocupacional

Em países desenvolvidos é uma doença rara, com incidência menor que 1%, e está associada às atividades recreativas, como atividades esportivas aquáticas e recepionais, como por exemplo a natação, o rafting e canoagem(HAAKE; LEVETT, 2015; PAVLI; MALTEZOU, 2008) , banho em cachoeiras, rios e riachos(AMBEKAR et al., [s.d.]; VANASCO et al., 2008b), além de viagem de turismo e aventura(LAU; SMYTHE; WEINSTEIN, 2010; SEJVAR et al., 2003). Existem vários estudos que associam a leptospirose à exposição a água durante programas esportivos e recreativos. Na Costa Rica, após análise de 26 esportistas de *rafting*, identificaram que nove deles apresentaram sintomas compatíveis com a leptospirose, como: mialgia, cefaleia e febre, mas, somente cinco tiveram diagnóstico confirmado(CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1997).Em outro estudo na Malásia, em um evento envolvendo várias categorias esportivas aquáticas (caminhada na selva, natação, competição de caiaque), 38 atletas dos 189 participantes tiveram diagnóstico confirmado de leptospirose(SEJVAR et al., 2003). Na Ilha de Martinica, oito militares apresentaram sintomas febris após realizar exercícios de treinamento para

resgate, mas, sete deles realmente tiveram diagnóstico de leptospirose confirmado (HOCHEDÉZ et al., 2013). Na França, após análise 103 pacientes com sintomas de leptospirose, 14 deles reportaram contato com a água do rio Vilaine, todos praticavam canoagem (YVONNICK et al., 2016). Todos esses estudos envolveram exposição prolongada a água contaminada, demonstrando que o risco de infecção por leptospirose é alto entre atletas esportivos aquáticos.

2.5 Padrão ecoepidemiológico

Relação reservatório-sorovar

Sorovares em humanos

O ser humano é um hospedeiro acidental da leptospirose e a transmissão ocorre através do contato direto ou indireto com a urina contaminada com leptospiras. O principal reservatório que contribui para transmissão das leptospiras para os humanos em ambiente urbano são os roedores das espécies *Rattus norvegicus* e *Rattus rattus*. As manifestações clínicas são definidas pela idade, resposta imunológica específica e tipo de sorovar envolvido na infecção. A transmissão entre humanos é muito rara, mas pode acontecer (LEVETT, 2001). Os sorovares patogênicos podem estar presentes no ambiente, quando este prover condições ideais, e nos animais (ratos, bovinos, cachorros, cobras, anfíbios etc) e, os sorovares mais frequentes em humanos: Icterohaemorrhagiae, Andamana, Patoc, Tarassovi, Copenhageni, Hardjo e Australis (BHARTI et al., 2003; COSTA et al., 2015a; HAAKE; LEVETT, 2015).

Sorovares em animais domésticos e silvestres

Os mamíferos são reservatórios da leptospirose, onde acontece o restante do ciclo de reprodução, multiplicação das leptospiras nos túbulos renais e excreção para o meio externo, através da urina. Cada sorovar apresenta uma predileção por tipos específicos de animais e cada animal pode albergar mais de um tipo de sorovar (ADLER et al., 2015; PLANK et al., 2015). Os sorovares frequentes em animais domésticos são: pomona, bratislava,

grippothyphosa, hardjo e bataviae(ARENT et al., 2016; ASSENGA et al., 2015; BROWN et al., 2011; LILENBAUM; SOUZA, 2003; OTAKA et al., 2012).

Em bovinos, os sorovar mais prevalentes até a década de 1980, era o sorovar Wolffi e acredita-se que a maioria dos estudos não incluem em sua testagem a sorovariedade hardjo. A partir da década de 1990, mais estudos foram realizados, indicando maior prevalência do sorovar Hardjo, genótipo prajitno, *L. hardjobovis* e *L. wolffi*(FAVERO et al., 2017). Essas diferenças de prevalência entre esses sorovares podem ser consequência de diferenças metodológicas, tipos de teste e coleção de antígenos empregada. Contudo, não se pode excluir a possibilidade de mudança na epidemiologia em bovinos, devido a fatores ambientais e diferenças no manejo e movimentação desses animais(FAVERO et al., 2017).

Em animais silvestres, ainda não há informações suficientes a respeito do ciclo de transmissão da leptospirose e nem quais sorovares podem ser albergados no mesmo animal e qual grau de especificidade reservatório/ *leptospira*. Contudo, sabe-se que existem alguns sorovares identificados em macacos, lobos, leões marinhos, leopardos, rinocerontes, como Hardjo, Wolffi, Mini ,Copenhageni, Pomona, Djasiman, Castellonis, Gryppotiphosa, Canicola, Cynopteri, Andamana e Bratislava(ASSENGA et al., 2015; DE LIMA BRASIL et al., 2013; JOBBINS; ALEXANDER, 2015; KHAN et al., 1991; LENHARO; SANTIAGO; LUCHEIS, 2012; PEREIRA et al., 2005; VIEIRA; PINTO; LILENBAUM, 2018).

Tabela 1. Sorovares, reservatórios e Hospedeiros de leptospiras.

Espécie/ sorovar	Reservatório primário	Hospedeiro	
<i>Leptospira interrogans</i>		Humanos	Animais domésticos e silvestres
icterohaemorrhagiae	Rato	Sim	Cachorro, bovino, gato, cavalo e porco/ Gambá, guaxinim, macaco, marmota, raposa, rato
canicola	Cachorro	Sim	Cachorro, gato, cavalo, boi, porco/ guaxinim, gambá, rato, tatu, ratazana, mangustão, chacal
pomona	Cavalo, vaca, leão marinho, macaco	Sim	Cachorro, gato, cavalo, ovelha, caprino e coelho/ rato, lobo, leão marinho, veado, raposa e guaxinim
bratislava	Porcos, cavalos e ratos	Sim	Cava, cavalo e cachorro/ rato, guaxinim, raposa, gambá e tatu
hardjo	Bovino	Sim	Cachorro, porco, cavalo e ovelha/ Bovídeos selvagens
bataviae	Cachorro e rato	Sim	Cachorro, gato e vaca/ Leopardo, ratazana, tatu, ouriço
autumnalis	Rato	Sim	Cachorro e vaca/ Rato, guaxinim e musaranho.

Fonte: Yadeta, Waktole & Michael, Bashahun & Abdela, Nejash. (2016). Leptospirosis in Animal and its Public Health Implications: A Review. World Applied Sciences Journal. 34. 845-853. 10.5829/idosi.wasj.2016.34.6.103113.

Distribuição Global de sorovares

Alguns estudos sobre sorovares e sorogrupos de leptospirose têm sido realizados em países e continentes, como a África(ALLAN et al., 2015; MACHANG et al., 2020; MGOODE et al., 2006, 2015), Oceania(LAU, 2016), Nova Zelândia(EL-TRAS et al., 2018), Ilhas do pacífico(GUERNIER et al., 2018) , Caribe(PETERS et al., 2017), Brasil(FAVERO et al., 2002), entre outros. Contudo, ainda existem poucas pesquisas que mostram a distribuição geográfica dos sorovares de leptospirosas. Um estudo de revisão de literatura feito no Caribe, abrange tanto sorogrupo, como sorovares de leptospirosas encontrados em artigos produzidos nessa região, mas não usa ferramentas geográficas para sua descrição(PETERS et al., 2017). Um estudo da África, demonstra a distribuição de espécies e sorogrupos de leptospirosas, e aborda a distribuição geográfica de infecções agudas em humanos e animais, mas não aborda os sorovares existentes(ALLAN et al., 2015). A maioria dos estudos realizados nos estados do Brasil, usaram a testagem para 22 sorovares patogênicos recomendado pela OMS (australis, bratislava, autumnalis, butembo, castellonis, bataviae, canicola, whitcombi, cinoptery, grippotyphosa, hebdomadis, copenhageni, icterohaemorrhagiae, javanica, panama, pomona, pyrogenes, hardjo, wolffii, shermani, tarassovi, sentot) e dois saprófitas (andamana e patoc), em animais como cães, bubalinos, caprinos, suínos, equinos e ovinos, mas não há mecanismos de visualização geográficos(FAVERO et al., 2002).

Sorovares de *Leptospira* nas Américas

Existem vários estudos que indicam uma elevada diversidade de sorovares de leptospirosas e de seus hospedeiros/ reservatórios. O sorotipo ou sorovar de *Leptospira* pode influenciar na transmissibilidade e no quadro clínico da doença(HAAKE; LEVETT, 2015). Na Colômbia, de acordo com a Vigilância epidemiológica, foram evidenciados 17 sorogrupos de *Leptospira*, sendo os mais frequentes Australis (24,89%), Hebdomadis(9,33%) e Sejroe(8%), comuns em outros países como Ásia e Sri Lanka. Já em países latino-

americanos, como o Peru, os principais sorovares são Sejroe e Australis, respectivamente(BELLO et al., 2013). Na Argentina, o sorovar mais prevalente foi o Icterohaemorrhagiae 31%, e Pomona (27, 15%), *L. borgpetersenii* sorovar Ballum (25, 14%), *L. interrogans* sorovar Canicola (18, 10%), *L. borgpetersenii* sorovar Sejroe (8, 4%). Nesses casos confirmados (182), a ocupação, o contato com gado e local de residência(urbana) foram associados ao risco de leptospirose, sendo que a idade e o contato com água se mostraram diretamente ligado ao aumento a letalidade(LOFFLER et al., 2014; VANASCO et al., 2008b). No Peru após análise de 18 regiões, observou-se que o sorovar Icterohaemorrhagiae (74%), Canicola (6%), Hebdomadis (2%), Australis (2%), *Pomona* (2%), *Bataviae* (1%), *Tarassovi* (0,5%) e *Andamana*. As infecções estavam associadas principalmente a ocupação, como: pedreiros, encanadores e agricultores, ou com atividades recreativas(CÉSPEDES Z et al., 2006). Nos Estados Unidos da América (EUA), as regiões com maior incidência de leptospirose são as de Porto Rico e Havai, devido ao clima tropical e à frequência maior de fenômenos climáticos, como la Niña, por exemplo. Os principais sorogrupos encontrados são o *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola* e *L. pomona*(GALTON, 1959).Após outros estudos, foram isolados também o *L. bataviae* e *L. autumnalis* e *L. ballum*(GOCHENOUR JR et al., 1952; MCKEEVER et al., 1958; YAGER et al., 1953). No Canadá, os estudos se concentram em Ontário e Quebec, e os principais sorovares encontrados são: bratislava, canicola, hardjo, pomona, icterohaemorrhagiae e grippotyphosa(HIGGINS; CAYOUILLE, 1978; PRESCOTT et al., 2002; SHAPIRO; PRESCOTT; HENRY, 1999; WARD; GLICKMAN; GUPTILL, 2002).

Tendo em vista que existe uma lacuna no conhecimento sobre a distribuição de sorovares de *Leptospira* presente nos ambientes rurais e urbanos, pois, esse conhecimento pode subsidiar estratégias de estratificação de risco assim como compreender por que algumas áreas são mais afetadas que outras(PELÁEZ SANCHEZ et al., [s.d.]).

2.6 Nicho ecológico

Conceito de nicho

O conceito de nicho diz respeito às necessidades biológicas das espécies animais que são importantes para sua sobrevivência, sendo determinado por um conjunto de interações das características ambientais, biológicas, tendo em vista a diversidade de estruturas geográficas. A sobrevivência das espécies depende do potencial ecológico que favoreça o sistema de transmissão da doença(PETERSON, 2007, 2011). Evgeny Nikanorovich

Pavlovsky (1884-1965), criador da teoria do foco natural das doenças, foi um dos primeiros a estudar o nicho das doenças e a importância do espaço geográfico para as doenças transmissíveis. Segundo sua teoria, o foco natural da doença somente existirá se o ambiente possuir um clima, vegetação, solos específicos e micro-clima favoráveis nos lugares onde vivem vetores, doadores e recipientes de infecção (Pavlovsky s.d.). Essas características específicas podem ou não favorecer a sobrevivência da espécie, sendo importante observar as características básicas do nicho ecológico, que são três: Existência da espécie, tipos de variáveis importantes para a espécie encontrada no nicho e tipo de interação entre a espécie e o ambiente (PETERSON, 2011). A existência da espécie passa a ser presente quando levamos em consideração seu crescimento em um determinado tempo e espaço. O crescimento está diretamente ligado a fatores intrínsecos (densidade dependente) e fatores extrínsecos (densidade independente), tendo em vista a interação dessa espécie com outras espécies e a estrutura dessa população quanto à dispersão no ambiente. A manutenção da espécie no ambiente, depende, também, de variáveis ambientais que tem efeitos diretos ou não (no sentido de modificar o ambiente e ser modificado por ela) na sobrevivência dessa espécie. Considera-se que existem interações dinâmicas (“linked”) - que modificam o nicho da espécie- e interações não dinâmicas (variáveis “scenopoetic”), como o clima e a topografia, entre as espécies e o meio ambiente. As variáveis definidas como não dinâmicas são importantes parâmetros matemáticos, visto que, são base para a delimitação dos espaços ambientais e também para definição espaço temporal, como ano, quilometro etc. Em resumo, essa variável define estância espacial e grau de resolução espacial, e não varia com a mudança da população de espécies, mas influenciam nas taxas de crescimento intrínseco e instantâneo da espécie (HUTCHINSON, 1978).

As variáveis dinâmicas e não dinâmicas presentes no nicho ecológico podem ser exemplificadas tendo em vista interações bióticas e abióticas, pois, não são conceitos convergentes e sim complementares e interdependentes. Isso é claro quando considera-se que há impactos no nicho, pois as espécies tanto consomem recursos do ambiente, quanto interagem entre si (LEIBOLD, 1995).

Estudos sobre nicho em doenças transmissíveis

A transmissão de doenças envolve a interação entre patógeno, vetor ou hospedeiro e o meio ambiente (incluindo elementos bióticos e abióticos), levando em consideração o potencial ecológico de cada espécie (PETERSON, 2007). Essa interação pode sofrer mudanças a partir de variações tanto climáticas quanto sociais e econômicas, que por sua vez, podem favorecer a disseminação de espécies, a invasão e a adaptação de outras (OGDEN et al., 2019).

Para tanto, a partir do conhecimento sobre nicho ecológico, diversos modelos analíticos têm sido estudados e aperfeiçoados com o objetivo de compreender o mecanismo de transmissão de doenças e as interações com o meio ambiente. A partir disso, surgiu o modelo conhecido como *Ecological Niche Modelling* (ENM) ou Modelagem de nicho ecológico, que permite caracterizar aspectos ecológicos de espécies, prever distribuição de espécies nos nichos ecológicos, prever a invasão de novas espécies e respostas a mudanças climáticas, caracterizar as interações entre espécies e a dinâmica de espécies no tempo-espaço (PETERSON, 2007). Nessa perspectiva, muitos estudos voltados para doenças transmissíveis vêm sendo realizados, como por exemplo, para estudo da interação do patógeno e do vetor com o meio ambiente: *Vaccinia* vírus (QUINER; NAKAZAWA, 2017), H5N1 (ADHIKARI; CHETTRI; BARIK, 2009) e *Lutzomyia cruzi* (OLIVEIRA et al., 2018).

A *Vaccinia* vírus (VACV) foi relatada no Brasil pela primeira vez em 1999, é um ortopoxvírus zoonótico emergente, que infecta principalmente gado leiteiro e agricultores, através do contato com vacas infectadas. Em humanos, a doença é autolimitada, durando até 30 dias, os sintomas são febre, cefaleia, fadiga, prurido localizado, pápulas, vesículas e pústulas, e aumento dos gânglios linfáticos e mal-estar, e em animais, reduz a produção de leite (DE SOUZA TRINDADE et al., 2007). O estudo de nicho ecológico realizado com esse vírus, incluiu variáveis climáticas no modelo e utilizou como base a revisão bibliográfica, considerando estudos de vários estados do Brasil: Bahia, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo. Os resultados apontaram que as variáveis climáticas como precipitação trimestral mais chuvosa, a precipitação anual, a temperatura média do trimestre mais frio e o intervalo diurno médio, são importantes fatores que influenciam na transmissão. Além disso, as novas regiões potencialmente adequadas para a transmissão da *Vaccinia*, com base nas variáveis climáticas, foram identificadas. Contudo, também, existem outras variáveis relacionados aos reservatórios que devem ser

considerados na análise, sendo uma limitação importante do estudo(QUINER; NAKAZAWA, 2017).

O vírus H5N1 é um subtipo da Influenza A, endêmica em algumas regiões da Ásia e provocou surtos na China(LI et al., 2004), e encontrado em diversas espécies de aves. As manifestações clínicas variam de assintomáticos a graves, com comprometimento das vias áreas superiores, pneumonia, podendo levar à falência múltipla de órgãos(ABIAPINA; COSTA; FARIA, 2005). O estudo utilizou o ENM para entender a transmissão do H5N1 no subcontinente Indiano, abrangendo áreas da Índia, Bangladesh, Nepal e do Paquistão, prevendo regiões adequadas para transmissão da H5N1. Os resultados apontam que ambientes que apresentam áreas com menor ângulo de inclinação (propício a acumular água), com temperaturas médias entre 21-26°C e maior variação do grau de verde (flora) e densidade populacional humana maior que 100 hab/ Km² são nichos ecológicos adequados para o H5N1. Habitats com alagados, cultivo do arroz e outro tipo de cultivo favorecem a agregação de patos e conseqüentemente a transmissão do vírus aviário.

A *Lutzomyia cruzi* é o vetor da *Leishmania infantum*, protozoário, agente etiológico da leishmaniose visceral(LAINSON; RANGEL, 2005). O estudo usou o modelo ENM, utilizando variáveis climáticas e habitats. Os resultados sugeriram que a distribuição do vetor é restrita a regiões de cerrado e biomas do Pantanal, incluindo Brasil (principalmente os estados do Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás) e Bolívia (Santa Cruz e El Beni), pois, foram regiões que apresentaram as variáveis que aumentam o risco de ocorrência do vetor, com presença áreas com variação anual de temperatura média entre 21,76 °C a 26,58 °C, com precipitação total anual variando entre 1005 mm e 2048 mm.

A partir desses estudos, ressalta-se a importância em conhecer o nicho ecológico dos vetores e agentes etiológicos e as variáveis preditoras da transmissão, importantes no ciclo de adoecimento da população, tendo em vista, que é um conhecimento importante para a adoção de medidas de prevenção e controle de doenças e de novos surtos epidêmicos (ZALA et al., 2018).

Estudos sobre nicho em leptospirose

Os estudos que abordam o nicho ecológico da *Leptospira* são escassos, sendo encontrados oito artigos no Pubmed e três no Lilacs, usando o termo “leptospira AND niche”.

Contudo, após leitura do resumo, a maioria deles estudam a prevalência da leptospirose nos diversos ambientes, como: água, solo e urina, mas, não utilizam modelagem de nicho ecológico. Segundo Lall(LALL et al., 2016), após análise da água de diversas fontes no sul da Ilha de Andaman, verificou que dos 113 amostras coletadas na área urbana provenientes de esgoto, residencial e de matadouro , 11 foram positivas para leptospiras patogênicas e 50 para leptospiras intermediárias e saprófitas. E na área rural, das 133 amostras coletadas em arrozais, em água corrente, drenagem de estábulo e água de drenagem do cultivo de vegetais, nove positivas para leptospiras patogênicas e 58 para outros tipos de leptospiras. Entre as espécies isoladas estão: *L. interrogans*, *L. licerasiae* e *L. wolffii*. Outro artigo realizado na Índia analisou amostras de água, urina e solo (total de 467 amostras; 60 de solo, 216 de água e 191 de urina). Destas, a maior positividade para leptospiras foi em amostras de água de drenagem domiciliar, em áreas urbanas e de água da plantação de arroz, nas áreas rurais(ZALA et al., 2018).

Como visto, faltam estudos sobre as variáveis ambientais que influenciam na transmissão de leptospiras, como: temperatura, índice pluviométrico, mudanças ambientais antropogênicas e sua relação com variáveis geográficas, como relevo, hidrografia e bioma.

3.Relevância social e científica

Visto que, a leptospirose tem grande impacto na saúde da população e ainda é uma doença negligenciada, de interesse público, este estudo permitirá maior conhecimento sobre a leptospirose nas Américas (Norte, Central e Sul), pois, concatena estudos já realizados na área. Uma revisão sistemática dos sorovares permitirá subsidiar uma lacuna no conhecimento importante na região das Américas, caracterizando a distribuição geográfica dos sorovares de leptospiras e seus reservatórios registrados nos estudos e conhecer a transmissão de leptospirose nos cenários de mudanças climáticas futuras. Estes dados são necessários para mitigar ações de prevenção e controle mais eficazes e direcionadas para reservatórios e sorovares específicos de cada localidade, além de realizar medidas preventivas para a melhoria do clima global. Socialmente, este estudo poderá contribuir para diminuição das taxas de incidência da doença fortalecendo

medidas de prevenção e controle da leptospirose que embasam políticas de saúde voltadas para o combate da doença.

4.Objetivos

Geral: Caracterizar a diversidade de leptospiros patogênicas nas Américas e sua relação com seus nichos ecológicos e impacto na transmissão da leptospirose.

Específicos:

- Caracterizar a distribuição geográfica dos sorovares patogênicos de leptospiros, encontrados nas Américas.
- Identificar os nichos ecológicos dos sorovares patogênicos circulantes nas Américas
- Avaliar a relação entre a distribuição geográfica dos sorovares patogênicos de *Leptospira* e a prevalência de leptospirose em humanos nas Américas.

5. Artigo 1: Revisão sistemática sobre a distribuição geográfica de sorovares patogênicos de *Leptospira* nas Américas, 1930-2017.

Artigo publicado : Browne ES, Callefe JLR, Jesus ERS, Zeppelini CG, Cremonese C, Costa F. A Systematic Review of the geographic distribution of pathogenic *Leptospira* serovars in the Americas, 1930-2017. An Acad Bras Cienc. 2022 Sep 5;94(3):e20201026. doi: 10.1590/0001-3765202220201026. PMID: 36074401.

Link para acesso: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/d66hFwfzBtmwDHQG6MYwzKx/?lang=en>

A Systematic Review of the geographic distribution of pathogenic *Leptospira* serovars in the Americas, 1930-2017

Authors: Ericka Souza Browne¹, João Luis Revolta Callefe², Eros Reis Silva de Jesus³, Caio Graco Zeppelini⁴, Cleber Cremonese⁵ Federico Costa⁶

¹Nurse (Federal University of Bahia/ UFBA). Doctorate student in Collective Health – Collective Health Institute/ UFBA.

²Veterinarian (São Paulo State University "Julio de Mesquita Filho" - UNESP, Campus Botucatu). Master's in Veterinary Science (Epidemiology) – School of Veterinary Medicine and Animal Science (FMVZ) of University of São Paulo (USP)

³Undergrad student in Biology (Federal University of Bahia/ UFBA)

⁴Biologist (Paraíba State University/UEPB). Doctorate student in Ecology – Institute of Biology/UFBA

⁵Biologist (Universidade do Vale do Rio dos Sinos/UNISINOS). Doctor in Public Health and Environment. Associate Professor, Collective Health Institute/UFBA

⁶Biologist (Rio Cuarto National University/UNRC). Doctor in Biotechnology and Investigative Medicine – Gonçalo Moniz Institute. Associate Professor – Collective Health Institute/UFBA. Visiting Researcher – Gonçalo Moniz Institute. Associate Professor – Yale School of Public Health.

ABSTRACT:

Objectives: To characterize the geographic distribution of pathogenic leptospira serovars in the Americas through a systematic review of the literature between 1930-2017.

Methods: Searches were conducted in six scientific databases (PubMed, Web of Science, Embase, Lilacs, Scopus and Cochrane). We included studies conducted unambiguously in the Americas, that investigated infection/incidence of *Leptospira* in humans and animals in their natural environments with serovar/serogroup identification.

Results: 283 articles were included, of which 69 were studies in humans, 86 in wild animals, and 182 in domestic animals. Most of them conducted in Brazil (104, 36.7%) and in rural environments (158, 55.8%). Bovines, equines and dogs were the most frequently studied domestic species. However, a large diversity including 80 species of wild animals were studied. *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Pomona* and *Grippityphosa* were the most common serovars, described in 46 (16.2%), 38 (13.3%), 32 (11.3%) and 26 (9%) of the articles, respectively.

Conclusions: Results indicate a large concentration of studies in Latin America, with emphasis on Brazil, in wild mammals and three main domestic animal groups. Our results emphasize the need for studies that delve into the relationships of the epidemiological cycle, environment, and its impact on human health.

Keywords: Zoonosis, Leptospirosis, Serovars, Systematic review, Distribution, Americas.

INTRODUCTION:

Leptospirosis is a neglected infectious disease of remarkable social and economic impacts, whose etiologic agent are bacteria of the genus *Leptospira* (1). The pathogen has biological traits that make it viable in the environment for long periods of time, being an important factor for its transmissibility, as well as having a multitude of reservoir species (1). Leptospire have a cosmopolitan distribution, with higher incidence in warm and humid tropical and subtropical climates (2). The disease is considered the zoonosis with the widest distribution in the world, as well as a global public health concern (2). Leptospirosis presents a wide array of epidemiological patterns, including the transmission in urban, rural, and sylvatic areas. It is even linked to sport and recreative activities (3,4). Thus, it is considered a zoonosis, whose management and control strategies is complicated (1,5).

It is estimated that, Latin America, Costa Rica, Peru and Ecuador present the highest incidence rates of leptospirosis in the world(5). In Brazil, several studies including those on leptospirosis have been conducted in domestic animals such

as cattle, equines and caprids (6,7). In bovines, leptospirosis affect milk production and reproduction, a cause of concern for cattle ranchers (8,9).

Currently, there are 35 known species of *Leptospira*, genetically classified in three groups: pathogenic, intermediaries and saprophytes (14). Serologically, there are over 260 serovars of leptospires, with several of them poorly studied. The serovars icterohaemorrhagiae, canicola, tarassovi, wolffi, bataviae, hardjo and grippotyphosa, copenhageni, djasiman, panama and patoc are involved frequently in human infection cases (15). However, infection is mostly asymptomatic in animals, with occasional manifestations of clinical symptoms depending of the serovar involved (16).

The geographic distribution of *Leptospira* is described in some articles, mainly in Latin American countries, such as Brazil(10) and Argentina(11), and also in the USA(12) and Central America(13). Most of these studies were georeferenced with maps demonstration, and carried out in domestic and wild animals. However, none of them investigated the variability of reservoirs and serovars. Given these aspects of the cycle, it is important to highlight the geography of pathogenic leptospires and understand the diversity of serovars in the Americas, with the potential to enhance prevention and health promotion programs. Hence, this review aims to characterize the geographic distribution of pathogenic *Leptospira* serovars in the Americas.

METHODS

Search Strategy

The present study observed and followed the recommendations of the PRISMA statement for Systematic Reviews and Meta-analyses (Supplementary table N1). Searches were conducted in six scientific databases (PubMed, Web of Science, Embase, Lilacs, Scopus and Cochrane) employing the basic descriptors: “Leptospir OR Leptospira OR Leptospiral OR Leptospirosis AND [geographic region]”, with [geographic region] being substituted, once at a time, by one of the following: Central America, Caribbean, North America, South America. And the regions: Anguilla, Antigua and Barbuda, Aruba, Bahamas, Barbados, Bermuda,

British Virgin Islands, Cayman Islands, Cuba, Dominica, Dominican republic, Grenada, Guadeloupe, Haiti, Jamaica, Martinique, Montserrat, Netherlands Antilles, Puerto Rico, St. Kitts and Nevis, St. Lucia, St. Vincent and the Grenadines, Trinidad and Tobago, Turks and Caicos Islands, U.S. Virgin Islands, Belize, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panama, Canada, Mexico, United States, Argentina, Bolivia, Brazil, Chile, Colombia, Ecuador, French Guiana, Guyana, Paraguay, Peru, Suriname, Uruguay, Venezuela. Our Search Strategy took into consideration the specificities of each scientific database (Supplementary table N2).

Study triage and criteria

Article triage and classification was performed in two stages, involving review of article's abstract and title, and subsequent review of full-text in accordance with a carefully defined inclusion and exclusion criteria. After retrieving the results from the databases, each article had its title and abstract examined by two researchers. Each article was classified after evaluation, and an inter-observation concordance was evaluated by calculating the kappa statistic. Discordant articles were evaluated by another researcher in the group. Citations with no abstract available were retained for the next stage for full-text evaluation. We employed Mendeley® as the bibliographic database manager for the triage, manipulation and annotations of information obtained from the articles. All Search results were directly downloaded to Mendeley®, which also was used to flag duplicates.

Inclusion and Exclusion criteria

The inclusion criteria include only full-text articles published in Portuguese, English and Spanish, between 1930 and 2017, and performed in the Americas. Abstracts, literature reviews, editorials, letters to the editor, opinion papers, comments without original data and non-scientific communications were excluded from the screening process. The screening of articles took place in two stages; The first stage involved reading of titles and abstracts, and the other involved reading of the full text.

Screening of abstract and title of published articles

Specifically, article exclusion based on abstract and titles obeyed the following criteria: a) Non-target etiologic agent or disease; b) Experimental studies (either *in vitro* or *in vivo* cellular, biochemical or other assays that do not include data on natural occurrence of leptospire in humans, animals or the environment); c) Description of laboratory methods, drug therapeutics and vaccine tests; d) Leptospirosis as part of the diagnose evaluation or as part of differential diagnostics, but with no diagnosis of infection or exposure to leptospirosis established; e) Social Sciences or modelling studies that do not examine people or animals in the natural environment; and f) Continents or countries that do not belong to the Americas, or studies with no specified region.

Screening of full-text of published articles

After abstract and title evaluation, the articles went through a second triage, focusing on the diagnostic methods, considered as presented in (Supplementary table N3). We excluded articles with non-specific serovar diagnostic tests or serogroup identification, or that are not CAAT, FSA (Factorial Seric Analysis), monoclonal antibodies, MAT and PFGE. In this stage, several articles were excluded after reading the full text, considering also the exclusion criteria of the previous stage, as described above (Figure 1). We did not intend to exclude articles based on serologic titer parameters. Nonetheless, to establish a methodologic quality cutoff, we opted to consider titers >50 for serovar diagnosis via MAT. These inclusion and exclusion criteria were established after consulting several Leptospirosis specialists and taking into account other studies in this thematic area.

Data extraction and synthesis

A digital data collection form was created using the digital platform Research Electronic Data Capture)/Fiocruz (RedCap) with all the criteria of interest for the study and the aim of organizing and facilitating posterior analysis. The form comprised of four sections: first, the article description (year, data collection period, study design, inclusion and exclusion criteria and type of diagnostics test); the second section included variables such as type of domestic animal reservoirs,

present serovars and their respective incidences; the third section included variables on type of wild animal reservoirs (species and absolute frequency), involved serovars and their incidences; and the fourth section included details on human reservoirs (absolute frequency), present serovars and incidence. The form was tested several times with mock datasets and improved accordingly during data collection. Data synthesis was also performed using RedCap, where basic descriptive statistics were performed such as mean, median, mode and standard deviation. We built tables with the variables referring to reservoir and serovar, and the data was also used to georeference cases using QGIS 3.8. This study, despite focusing on pathogenic species, also collected data from intermediate species such as *Wolffi* and saprophytes such as *Patoc*, which do not cause infections in humans and animals, but contribute to the leptospirosis transmission cycle, as the host may be contaminated with one or more serovars.

Critical evaluation of methodological validity and bias assessment

Selection bias is common and expected in systematic review studies; thus, the present study applied strictly the PRISMA protocol guidelines, respecting the criteria for methodological quality and the stepwise article selection process. Studies without an explicit methodology were excluded, as their data can be deemed unreliable. Information bias might also be present in studies with large volume of data. To minimize this, we applied the RedCap/ Fiocruz form, containing the variables of interest for this study.

Finally, this study presents some limitations, such as the possibility of overestimating the serovar frequency, as some samples present co-agglutination in MAT tests. However, despite this limitation, this test is widely used to identify serogroups as commonly found in literatures. As such, only 59 articles related to serogroups were excluded, which does not compromise the results presented here.

Another important limitation observed during the screening of studies was the lack of specification of the country or continent where the study was carried out,

resulting in the exclusion of a large part of the literature (235 excluded articles), which might have influenced the results presented here.

RESULTS

A total of 1310 articles were retrieved according to the search criteria (Supplementary table N2). However, only 750 (57%) were selected following already established inclusion and exclusion criteria. After full-text analysis, 481 articles were excluded (Figure 1). Of the remaining 283 articles, 8 had their period of investigation between 1970-1979, 32 between 1980-1989, 16 between 1990-1999, 4 between 2000-2009, and 81 between 2010 and 2017. Most of the studies were carried out in Brazil (104; 36.7%). Regarding study design, 243 (86.8%) studies were cross-sectional and 15 (5.4%) were case control; with 158 (55.8%) performed in rural areas. More than 90% of the studies used only the MAT test in association with other tests (Table 1). One hundred and eighty-two (49.2%) of the studies were on domestic animals, 86 (30.7%) with wild animals and 69 (18.6%) with humans (Table 2).

Table 1. Diagnostic tests used in articles between 1930-1970.

Reservoir	Test	Article (N, %)
Human (N=69)	MAT	68(98.5%)
	CAAT	1(1%)
	FSA	0
	MoAB	0
	PFGE	1(1%)
	ELISA/EIA	17(24.6%)
	PCR	3(4%)
	IFA	3(4%)
	DNA TEST	2(2%)
	MLVA	0

Domestic animal (N=182)	MAT	151(83%)
	CAAT	0
	FSA	1(0%)
	MoAB	1(0%)
	PFGE	2(1%)
	ELISA/EIA	7 (4%)
	PCR	12(6.5%)
	IFA	6(3%)
	DNA TEST	3(1.6%)
	MLVA	0
Wild animal (N=86)	MAT	81(94.1%)
	CAAT	1(1%)
	FSA	0
	MoAB	0
	PFGE	4(4.75%)
	ELISA/EIA	2(3.3%)
	PCR	8(9.3%)
	IFA	4(4.75%)
	DNA TEST	1(1%)
	MLVA	0

Microscopic agglutination test (MAT), Cross-agglutinin absorption test (CAAT), Factor serum analysis (FSA), Monoclonal antibodies (MoAB), Pulsed-field Gel Electrophoresis (PFGE), ELISA or EIA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), PCR(Polymerase Chain Reaction), IFA (Indirect Immunofluorescence Assay), DNA test, MLVA(Multiple-Locus Variable number tandem repeat Analysis).

Most studies examined dogs (59, 32.4%), bovines (48, 26.4%), and equines (25, 13.7%) (Table 2). Amongst wild animals, the most frequent were the boar, *Sus scrofa* (6, 7%), the racoon, *Procyon lotor* (6, 7%), California sea lion, *Zalophus californianus* (7, 8%), and the White-tailed deer, *Odocoileus Virginianus* (3,

3.4%). The most prevalent serovars were Icterohaemorrhagiae (221, 61.2%), Pomona (212, 58.7%), Canicola (188, 52.1%), Grippotyphosa (172, 47.6%), Bratislava (153, 42.4%), Hardjo (155, 42.9%), Autumnalis (107, 29.6%) and Copenhageni (78, 21.6%).

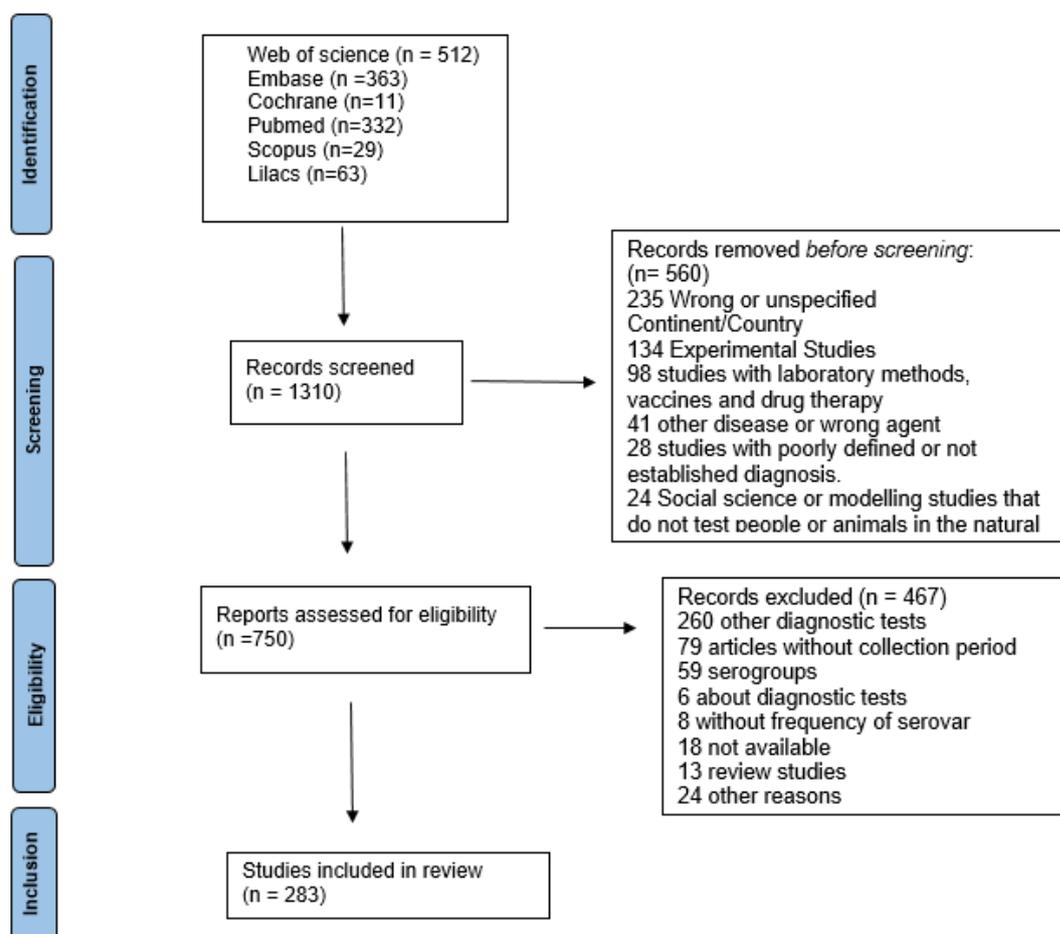


Figure 01. Flowchart of the article selection process.

Regarding serovars, the studies registered a wide variety (Table 2), and all groups classified as saprophytes and intermediary pathogenic were included for posterior refinement. As expected, the repetition of several serovars in different studies was a consequence of the use of panels established diagnostic protocols.

Table 2. Most frequent serovars for humans, domestic and wild animals, in 283 articles from 1930-2017.

Reservoir	No (%) of studies ^a	Serovars identified	No (%) of studies ^b
-----------	--------------------------------	---------------------	--------------------------------

Humans	69 (19%)		
		Icterohaemorrhagiae	47 (68%)
		Canicola	38 (55%)
		Pomona	32 (46%)
		Grippotyphosa	27 (39%)
		Bratislava	22 (32%)
Dogs ^c	59 (32%)		
		Canicola	52 (88.1%)
		Icterohaemorrhagiae	42 (71.1%)
		Pomona	40 (67.7%)
		Grippotyphosa	38 (64.4%)
Bovines	48 (26.3%)		
		Hardjo	35 (72.9%)
		Pomona	32 (66.6%)
		Icterohaemorrhagiae	30 (62.5%)
		Grippotyphosa	28 (58.3%)
Equines	25 (13.7%)		
		Pomona	21 (84%)
		Bratislava	20 (80%)
		Hardjo	19 (76%)
		Grippotyphosa	18 (72%)
		Icterohaemorrhagiae	18 (72%)
Pigs ^d	15 (8.2%)		

	Pomona	14 (93.3%)
	Icterohaemorrhagiae	8 (53.3%)
	Autumnalis	7 (46.4%)
	Canicola	5 (33.3%)
	Hardjo	4 (26.6%)
<i>Rattus</i>	7 (3.8%)	
	Icterohaemorrhagiae	4 (57.1%)
	Grippotyphosa	1 (14.2%)
	Pomona	2 (28.5%)
	Tarassovi	2 (28.5%)
Wild Animals	86 (30.7%)	
	Pomona	48 (55%)
	Canicola	45 (52.3%)
	Icterohaemorrhagiae	43 (50%)
	Grippotyphosa	39 (45.3%)

^aNumber and proportion of studies stating information on a reservoir between 283 studies.

^bNumber and proportion of studies stating information on a serovar identified in a specific reservoir. The sum of proportion exceeds 100% because several serovars are reported per study.

^cFrom a sample of 59 dogs

^dDomestic pigs (total=182: domestic animal)

Obs: The articles presented more than one host and more than one serovar. In this way, the calculation of the proportion is based on inexact proportions.

This table considers the total of serovars independently of the country of identification. Posteriorly, with the georeferenced data and stratification by locality

and reservoir, it is possible to note that part of the domestic and wild reservoirs has homogeneous distribution (Figure 2), but with different serovar frequencies between countries. Studies involving domestic and wild animals were mainly conducted in Brazil (wild animals: N=15; 14.4%; domestic animals N=97; 53.2%), with the United States being a heavy contributor on wild animal studies (40; 46.5%). Studies on domestic animals in Brazil were mainly conducted with dogs (23; 22.1%) and bovines (28; 26.9%). Studies on humans were mainly conducted in Latin America, especially in Brazil and Colombia.

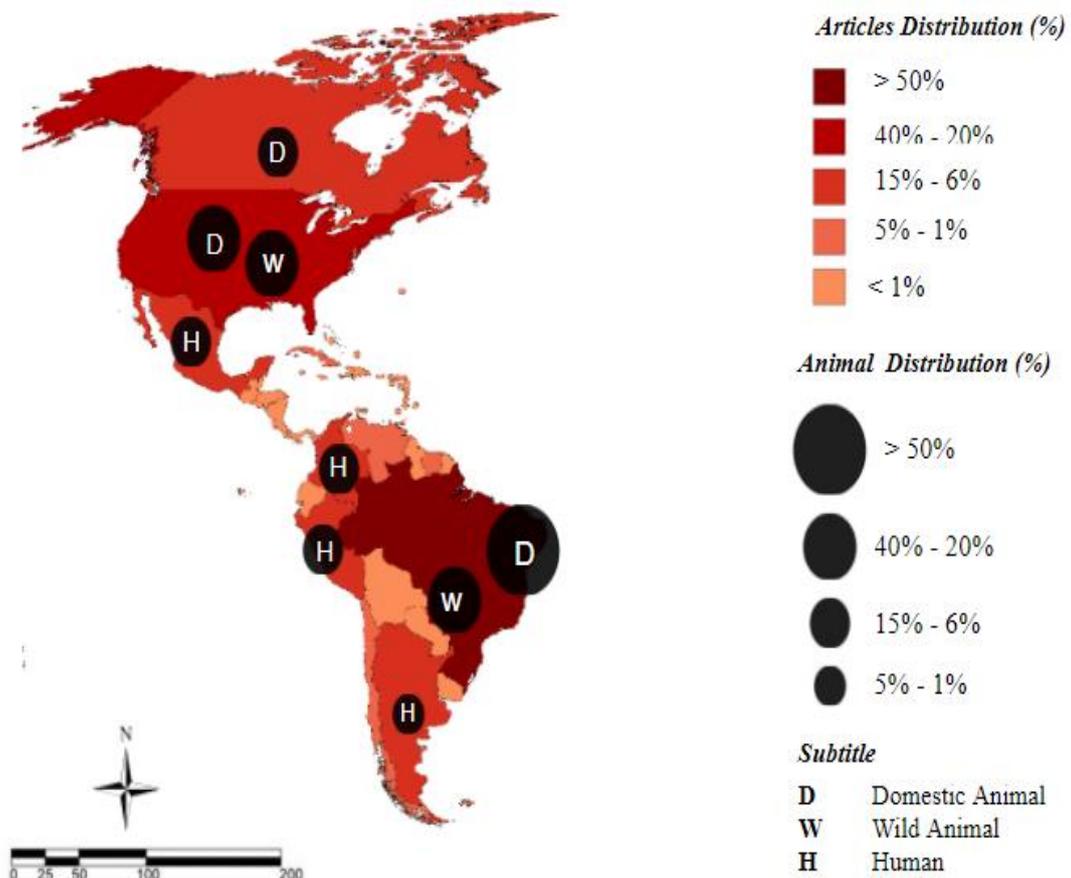


Figure 02. Spatial distribution of studies by reservoir groups, 1930-2017.

The geographic analysis makes evident that countries present different serovar frequencies and diversity, even when comparing the same reservoirs.

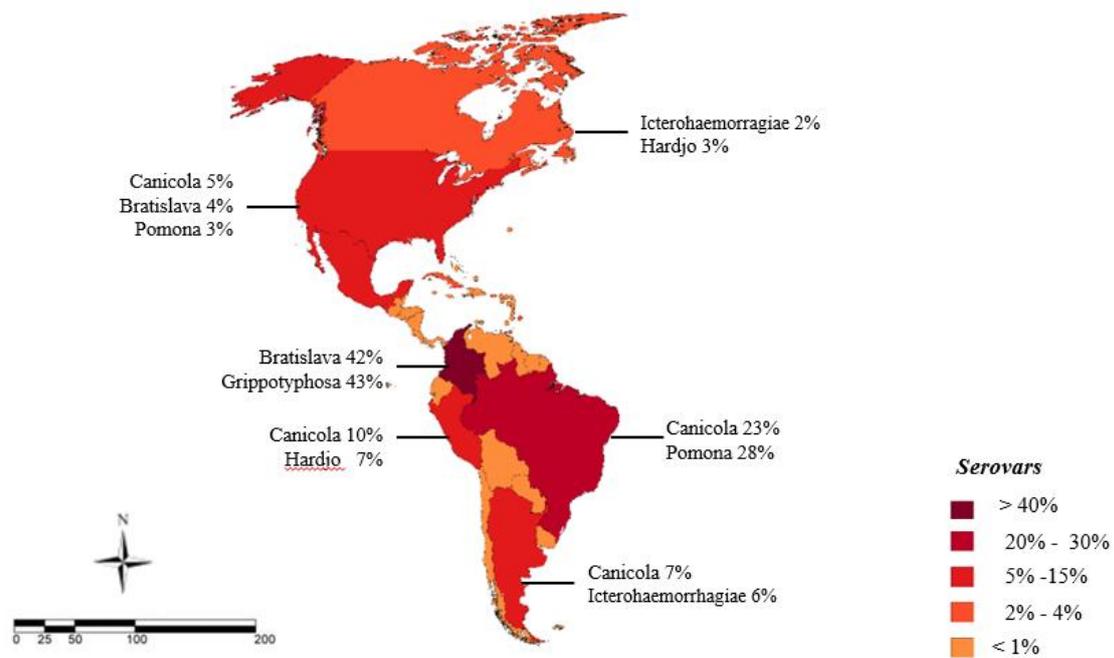


Figure 03. Geographical distribution of the serovars present in humans, 1930-2017.

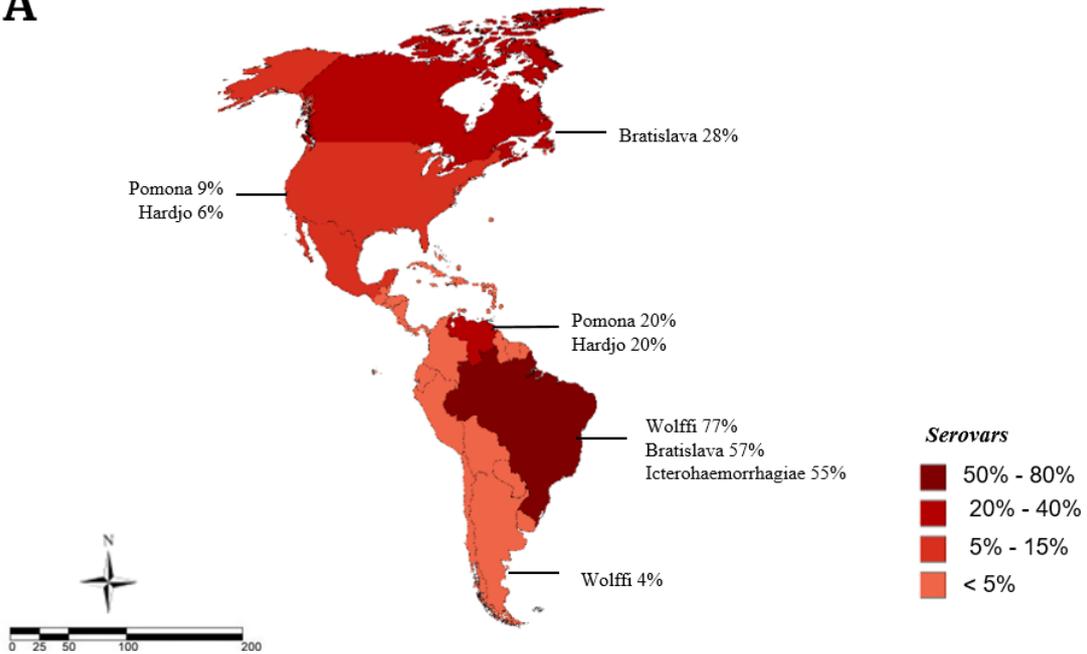
Serovar distribution in humans was very diverse considering the 69 studies recovered, with serovars of Bratislava (42%) and Grippotyphosa (43%) being the most frequent and located in Colombia. On the other hand, the serovars responsible for the more serious clinical manifestations such as Icterohaemorrhagiae and Canicola, were more common in Brazil (23%) and Argentina (7%) (Figure 03)

Studies conducted in humans in the USA and Canada showed a low frequency of serovars, with the most common been Canicola and Hardjo respectively.

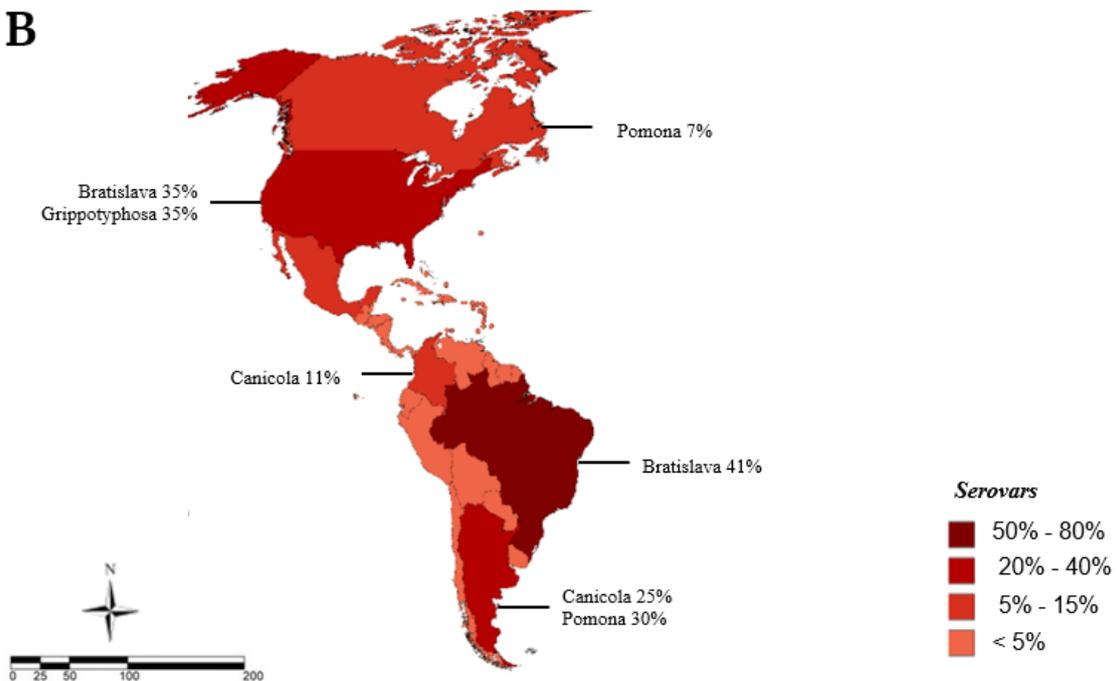
Amongst the domestic animals analyzed, only dogs, bovines and equines were mapped (Figure 04). The other domestic reservoirs registered were swine, caprids, sheep and cats. Regarding serovar diversity, the number of articles per reservoir was 28 for dogs, 11 for cats, 11 for caprids, 17 for sheep, 18 for swine, 22 for equines and 24 for bovines. The most frequent serovar found in cats were Icterohaemorrhagiae, Canicola, and Autumnalis. These serovars were located in Brazil, the USA, and Colombia. In goats, the most frequent serovars were Autumnalis, Pomona, Hardjo, and Icterohaemorrhagiae, located mainly in

Northeastern Brazil. In this same region, the most frequent serovars in sheep were Autumnalis, Pomona, and Bratislava. In pigs, serovars of Autumnalis, Icterohaemorrhagiae, and Pomona, were identified more frequently in the northeast region of Brazil and the USA, Texas, Oregon, California, Iowa, and Hawaii.

A



B



C

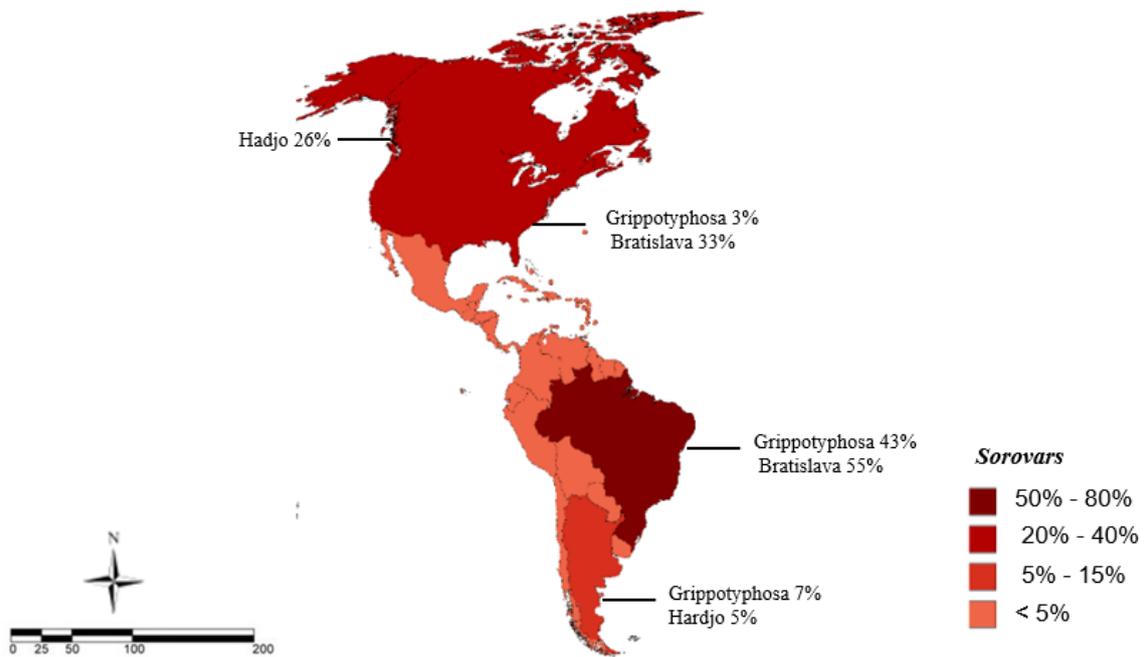


Figura 04. Geographical distribution of serovars present in the three main domestic reservoirs, 1930-2017. **A.** Bovines. **B.** Dogs. **C.** Equines.

Brazil was the leading country in number of studies on domestic animals. Studies on bovines detected the serovars Wollfi (77%), Bratislava (57%) and Icterohaemorrhagiae (55%); and in dogs, the most common serovars were Bratislava (41%), and for equines, Gippotyphosa (43%) and Bratislava (55%) (Figure 4 A,B,C).

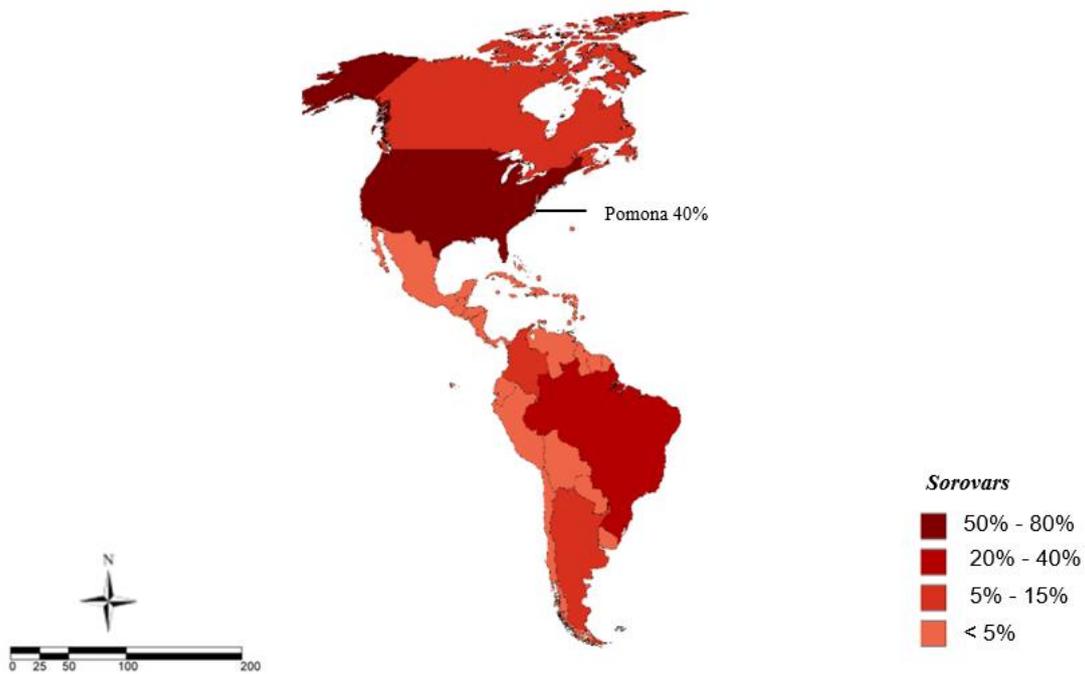


Figura 05. Geographic distribution of serovars found in wild animals, 1930-2017.

Regarding wild animals, 86 studies registered over 80 species in the Americas, with the most concentration observed in the USA (40) and Brazil (15). The majority of the animals studied were terrestrial, in special boars and racoons, but we also identified aquatic animals such as sea lions and manatees, as well as reptiles such as Boas and crocodiles. For these reservoirs, the most common serovars were Icterohaemorrhagiae, Pomona, Grippytyphosa and Canicola (Figure 05). Most animals were examined in forests, zoos, parks and reserves.

DISCUSSION

This study demonstrated a predominant distribution of seven *Leptospira* serovars (Icterohaemorrhagiae, Pomona, Canicola, Bratislava, Wolffi, Hardjo, and Grippytyphosa) in the Americas, with major concentration in Brazil, the USA, Canada, Argentina, and Colombia. This variability of serovars in humans is clearly seen, as the study encompasses all countries in the Americas, especially Colombia and Brazil. However, the variability of serovars in domestic and wild animals is more pronounced in Brazil and the USA.

There are about 35 pathogenic species of leptospires, and over 250 serovars, with *Leptospira interrogans*, *Leptospira kirschneri* and *Leptospira noguchii* causing the most infections in humans (14). Serovar or serotype is a variation of the types of bacteria characterized from the composition of its plasma membrane and represents the basic taxonomic unit. In Brazil, the serovars Icterohaemorrhagiae and Copenhageni are often related to the most severe cases (17).

The transmission of leptospirosis is influenced by the characteristics of the infectious agent, the susceptibility of hosts, demographic clustering, movement, the interaction between species and populations, the purpose of animal use, and, above all, the environmental conditions that allow the maintenance and multiplication of the infectious agent (17). The *Leptospira* cycle basically involves three components: environment, reservoirs, and humans (accidental host). The main reservoir host for the pathogens are rodents, however, other domestic and wild animals can act as secondary reservoirs. Transmission therefore occurs when there is direct contact with infected animals, or indirectly, when there is contact with soil or water contaminated with infected urine of the rodents (18,19). Humans therefore act as an accidental host, and are not essential for the maintenance of *Leptospira*'s biological cycle. Transmission between humans is rare, but can occur, through semen and breast milk or directly through sexual contact or artificial insemination. In this perspective, humans has a very important role in epidemiologic and public health aspects (18,20). Studies have demonstrated that some serovars are more frequently found in human population, such as Icterohaemorrhagiae, Canicola and Pomona (21). However, the reason for this specificity, and the mechanism of interaction between serovars and humans is still unknown. Nonetheless, these serovars are capable of causing severe forms of the disease in humans, such as Weil's syndrome (1).

The distribution of these serovars in humans, as observed in this study, is concentrated in the equatorial and tropical regions, where temperatures and humidity are higher (20). Although no spatial correlation tests were performed in this study, this phenomenon is well established, as *Leptospira* presents high

biological adaptive capabilities to survive and stay viable in environment with temperatures around 26°C, thus increasing its transmissibility (8).

The serovar Icterohaemorrhagiae was more frequent in Brazil and Colombia. In the former, Other serovars such as Hardjo, Canicola and Grippotyphosa were also reported, which could be justified by the high number of studies conducted in the country (22). In Colombia, the most frequent serovars were Bratislava and Canicola. The presence of Pomona, Icterohaemorrhagiae and Canicola is widely cited in literature (23). The serovar Bratislava was not common in humans as expected, given its higher affinity for swine reservoirs (24). The presence of serovar Hardjo in humans might be linked to the proximity with cattle raising, for example, as it is known that this serovar is frequent in bovines, and could be transmitted to humans through contact with animal waste and milk (7). The main serovars associated to the severe forms of leptospirosis are Icterohaemorrhagiae and Canicola, which include manifestations such as jaundice, renal insufficiency and hemorrhage (frequently in the lungs) known as Weil's syndrome (1,25). A very high number of studies on domestic animals, mostly on bovines were reported from Brazil. This could be attributed to the tradition of been a beef producing country, with high interest in the international market. The predominant serovar was Bratislava, followed by Icterohaemorrhagiae and Hardjo (26,27). This data deviated from what is normally observed in literature, which reports that the serovar Hardjo has specificity for bovine reservoirs (28). Nonetheless, the serovar Hardjo is the one of the most frequently found serovar in domestic animal, and it is responsible for several health problems such as infertility, premature calves, miscarriages and mastitis (29,30).

In bovines, *Leptospira* infection could be characterized into two groups, with the first group involving strains that are adapted to animals and are not dependent on climate and region, such as Hardjo, and another involving strains transported from other animals, either wild or domestic and are dependent on environmental factors, such as Wolffi, Pomona, Grippotyphosa, Canicola and Icterohaemorrhagiae serovars (7). Studies of serological surveys carried out in Minas Gerais (31), Mato Grosso(32), Rio de Janeiro (33), São Paulo (34) and Pernambuco (35) presentes a high frequency of reactive cattle for Hardjo. This

shows the strain is of priority concern in Brazil, thus requiring appropriate management actions and control measures. In addition, there are related evidence on the importance of cattle as a reservoir in the transmission of leptospirosis, as they can be directly or indirectly related to the transmission of leptospirosis to humans, as these animals are close to production in rural areas, through beef and dairy farming (36).

The serovars of Grippotyphosa and Bratislava reported among dogs in the USA and Brazil, respectively, demonstrates the diversity of the presence of other serovars besides Pomona, which is the most frequently found serovar in this species (36). This diversity of non-specific serovars is a characteristic that might be present in any reservoir, owing to the presence of co-agglutination in samples collected for testing (37). Dogs have important roles in the epidemiological cycle of leptospirosis, as it can transmit the disease to humans through prolonged domestic contact. They are thus considered maintenance hosts and are usually asymptomatic. These animals are part of the sentinel species, and are important for precocious detection of leptospirosis in the environment because they are more exposed to risk factors and environmental contamination. Their contamination may occur from direct contact with water or soil contaminated with leptospires, or when they have primary contact with other contaminated animals, or when they act as predators of rodents (37,38).

The USA and Brazil were the countries with the most studies on equines, with Pomona and Bratislava/Icterohaemorrhagiae being the most frequent serovars, respectively. This corroborates with some studies in literature, where horses are considered maintenance hosts for these serovars, with several cases of infection (39–41). The main clinical manifestations in these animals are uveitis, miscarriages, stillbirths, premature delivery and hepatic and kidney dysfunction (42). Some studies indicate that serovar Pomona is responsible for reproductive abnormalities and ocular syndromes in equines (43,44). Although leptospirosis in horses is considered uncommon, but despite this, its importance should not be neglected, as it can be a source of infection and transmission to humans and other animals (45).

Studies in wild animals shows that there is interest in knowing the serovars in these reservoirs, especially in controlled environments such as zoos, as they are potential transmission sites (16) (Supplementary table N4). Among, reported animals, mammals such as racoons and boars were frequently studied in Brazil and the USA. Racoons are animals that frequently occupy rural environments, but can be easily found in urban settings and could be carriers of several diseases such as canine distemper and feline parvovirus, as well as *Leptospira interrogans*, with its most frequent serovars being Icterohaemorrhagiae, Grippothyphosa and Pomona (46,47).

Boars (or wild hogs) are considered potential leptospirosis spreaders, and their population growth increases the risk of contact with humans and domestic animals which therefore increases the risk of transmission. The main serovars found were Bratislava, Icterohaemorrhagiae and Pomona (12), and the clinical manifestations are limited to miscarriage, muscle spasms, muscle weakness and stiffness, rarely resulting in death. Although the majority of the identified animals were mammals, and that the main leptospirosis transmission route is through their urine, it is important to highlight the cases of infected reptiles observed, as there is little information about the epidemiology of leptospirosis and its serovars in this group, which forms a knowledge gap on this kind of transmission (48,49). However, according to some studies, snakes might be important leptospire reservoirs, especially given their diet rich in rodents, the main leptospirosis reservoirs. Leptospirosis in snakes normally is not associated to any clinical symptoms, but they can carry the bacteria in their kidneys for long periods of time (50,51).

The importance of studying domestic and wild animals is based in the complexity of the transmission cycle of *Leptospira*, as these animals might have contact with humans directly or indirectly through, for example, recreational activities or people working in their environments, or by contact with domestic animals. In view of these aspects, and knowing this complexity of the epidemiological cycle of leptospirosis, it is expected that measures and actions aimed at the primary prevention of leptospirosis are based on decreasing human contact with animals potentially contaminated with leptospire, thus avoiding cases of the disease and

its socioeconomic consequences. This study therefore presents some inherent biases of systematic review, such as, for example, selection and information biases, which could underestimate the frequency of some serovars in detriment of others. Also, during the process, for some studies, we observed some issues with concepts, or absence of definition of serogroup and serovar, prevalence and rates.

CONCLUSION

Leptospirosis is a neglected disease worldwide, with huge repercussions in human and animal health, as well as being an economic burden in endemic countries. This systematic review therefore adds some important contributions to the knowledge of leptospire and their geographic distribution. The variability of pathogenic leptospire serovars (Hardjo, Bratislava, Icterohaemorrhagiae, Grippityphosa and Pomona) in the regions of the Americas, mainly from Brazil, USA Argentina, Canada and Colombia is important to support development and planning of preventive measures and more efficient control actions. These actions could ultimately contribute to reduced transmission of leptospirosis and other human and animal diseases. Finally, more profound studies on the environmental influence on serovars are important, to complement available evidence on the interaction between these components for pathogen survival.

REFERENCES

1. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2009;7:736–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2208>
2. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic

- Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):0–1.
3. Husbandry A, Husbandry A. Interactions between environment , wild animals and human leptospirosis. 2011;17(2):119–29.
 4. Bourque DL, Vinetz JM. Illnesses Associated with Freshwater Recreation During International Travel. *Curr Infect Dis Rep*. 2018;20(7):1–7.
 5. Schneider MC, Leonel DG, Hamrick PN, Caldas EP de, Velásquez RT, Mendigaña Paez FA, et al. Leptospirosis in Latin America: exploring the first set of regional data. *Rev Panam Salud Pública*. 2017;41:1.
 6. Meny P, Menéndez C, Ashfield N, Quintero J, Rios C, Iglesias T, et al. Seroprevalence of leptospirosis in human groups at risk due to environmental, labor or social conditions. *Rev Argent Microbiol [Internet]*. 2019;51(4):324–33. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754119300069>
 7. Favero JF, de Araujo HL, Lilenbaum W, Machado G, Tonin AA, Baldissera MD, et al. Bovine leptospirosis: Prevalence, associated risk factors for infection and their cause-effect relation. *Microb Pathog*. 2017 Jun;107:149–54.
 8. Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P. *Leptospira and leptospirosis*. Melbourne : MediSci. 1999. 272 pp.
 9. Lucheis S, Ferreira Jr. R. Ovine leptospirosis in Brazil. *Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 2011;17(4):394–405.
 10. Pasquali AKS, Chideroli RT, Benitez ADN, Caldart ET, Evers F, Fortes MS, et al. Cross-Sectional Study of *Leptospira* spp. and *Brucella abortus* in Goat Herds from Paraná State, Brazil. *Acta Sci Vet*. 2017;45(1):9.
 11. Orozco MM, Ceballos LA, De La Cruz Pino M, Gürtler RE. Local threats and potential infectious hazards to maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) in the southeastern Argentine Chaco. *Mammalia*. 2014;78(3):339–49.
 12. Pedersen K, Anderson TD, Bevins SN, Pablonia KL, Whitley PN, Virchow DR, et al. Evidence of leptospirosis in the kidneys and serum of feral swine (*Sus scrofa*) in the United States. *Epidemiol Infect*. 2017 Jan;145(1):87–94.
 13. Suepaul SM, Carrington CVF, Campbell M, Borde G, Adesiyun AA. Serovars of *Leptospira* isolated from dogs and rodents. *Epidemiol Infect [Internet]*. 2010;138. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268809990902>
 14. Vincent AT, Schiettekatte O, Id CG, Neela VK, Bernet E, Thibeaux R, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. 2019;
 15. Adler B. History of Leptospirosis and *Leptospira*. 2015;
 16. Vieira AS, Pinto PS, Lilenbaum W. A systematic review of leptospirosis on wild animals in Latin America. *Trop Anim Health Prod*. 2018;50(2):229–38.
 17. Adler B, Levett PN, Picardeau M, Ellis WA, Murray GL, Haake DA. Current topics in microbiology and immunology: *Leptospira* and leptospirosis. Vol. 387, Springer. 2015.
 18. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol [Internet]*. 2015;387:65–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442676/>

19. Levett PN. *Leptospira* and Leptospirosis [Internet]. Vol. 387. 2015. 65–97 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45059-8>
20. Ullmann LS, Langoni H. Interactions between environment, wild animals and human leptospirosis. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2011;17(2):119–29.
21. Adler B, de la Pena Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol*. 2010 Jan;140(3–4):287–96.
22. Bello S, Rodríguez M, Paredes A, Mendivelso F, Walteros D, Rodríguez F, et al. Comportamiento de la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis humana en Colombia, 2007-2011. *Biomédica*. 2013;33(SUPPL.1):153–60.
23. Lacerda HG, Monteiro GR, Oliveira CCG, Suassuna FB, Queiroz JW, Barbosa JDA, et al. Leptospirosis in a subsistence farming community in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]*. 2008;102(12):1233–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970206/?tool=pubmed>
24. Brown PD, McKenzie M, Pinnock M, McGrowder D. Environmental risk factors associated with leptospirosis among butchers and their associates in Jamaica. *Int J Occup Env Med [Internet]*. 2011;2(1):47–57. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-23022818>
25. Brito T De. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60(April):e23err-e23err.
26. Dewes C, Silva JPM, Fortes TP, Marmitt IVP, Vasconcellos FA, Felix SR, et al. Prevalence of anti-*Leptospira* antibodies in cattle confined for exportation. *Res Soc Dev [Internet]*. 2020 Nov 15;9(11 SE-):e3329119929. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9929>
27. Otaka DY, Martins G, Hamond C, Penna B, Medeiros MA, Lilenbaum W. Serology and PCR for bovine leptospirosis: herd and individual approaches. *Vet Rec [Internet]*. 2012;170. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/vr.100490>
28. Magalhães GM, de ALVARENGA PB, Medeiros-Ronchi AA, Moreira T de A, Gundim LF, Gomes DO, et al. Leptospirosis in slaughtered cows in the triangulo mineiro, minas gerais: Prevalence, serological profile and renal lesions. *Biosci J*. 2020;36(2):539–45.
29. Mineiro ALBB, Bezerra EEA, Vasconcellos SA, Costa FAL, Macedo NA. Infecção por leptospira em bovinos e sua associação com transtornos reprodutivos e condições climáticas. *Arq Bras Med Veterinária e Zootec [Internet]*. 2007 Oct [cited 2021 May 2];59(5):1103–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352007000500003&lng=pt&tlng=pt
30. Loureiro AP, Lilenbaum W. Genital bovine leptospirosis: A new look for an old disease. *Theriogenology [Internet]*. 2020;141:41–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X19303930>
31. Ribeiro SC d. A. Alguns aspectos epidemiológicos da infecção por leptospirainterrogans, numa fazenda de Minas Gerais, Brasil. 1983.
32. Madruga C., Ay Cardi E, Putt N. Frequencia de aglutininas anti-leptospira em bovinos de corte da regioao sul de cerrado do estado de mato grosso.

- Arq da Esc Vet da Univ Fed Minas Gerais [Internet]. 1980 [cited 2021 May 2];32(2):245–9. Available from: <https://biblat.unam.mx/pt/revista/arquivos-da-escola-de-veterinaria-da-universidade-federal-de-minas-gerais/articulo/frequencia-de-aglutinas-anti-leptospira-em-bovinos-de-corte-da-regiao-sul-de-cerrado-do-estado-de-mato-grosso>
33. Martins G, Lilenbaum W. The panorama of animal leptospirosis in Rio de Janeiro, Brazil, regarding the seroepidemiology of the infection in tropical regions. *BMC Vet Res*. 2013;9:237.
 34. Langoni H, Meireles LR, Gottschalk S, Cabral KG, Silva AV da. Perfil sorológico da leptospirose bovina em regiões do Estado de São Paulo. *Arq Inst Biol (Sao Paulo)*. 2000;67(1).
 35. Oliveira AA, Mota RA, Pereira GC, Langoni H, Souza MI, Navegantes WA, et al. Seroprevalence of bovine leptospirosis in Garanhuns Municipal District, Pernambuco State, Brazil. *Onderstepoort J Vet Res*. 2001 Dec;68(4):275–9.
 36. Kikuti M, Langoni H, Corrêa APFL, Nobrega DN, Ullmann LS. Occurrence and risk factors associated with canine leptospirosis. *J venom anim toxins incl trop dis* [Internet]. 2012;18(1):124–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-91992012000100016
 37. Cortez A, Dos Reis EA, Gomes N, Souza-Filho AF, Gonçalves AP, Pinto CM, et al. Canine leptospirosis in asymptomatic populations from the southwest region of São Paulo state, Brazil. *Brazilian J Vet Res Anim Sci*. 2020;57(4):1–9.
 38. Ghneim GS, Viers JH, Chomel BB, Kass PH, Descollonges DA, Johnson ML. Use of a case-control study and geographic information systems to determine environmental and demographic risk factors for canine leptospirosis. *Vet Res*. 2007;38(1):37–50.
 39. Alves JRA, Oliveira KDS de, Costa DF da, Fernandes LG, Higino SS dos S, Alves CJ, et al. Epidemiological characterization of leptospirosis in horses in the state of Pernambuco, northeastern Brazil. *Arq Inst Biol (Sao Paulo)*. 2016;9(0):119–24.
 40. Arent Z, Frizzell C, Gilmore C, Allen A, Ellis WA. *Leptospira interrogans* serovars Bratislava and Muenchen animal infections: Implications for epidemiology and control. *Vet Microbiol* [Internet]. 2016;190:19–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.05.004>
 41. Pinna a. E, Martins G, Hamond C, Lilenbaum W, Medeiros M a. Molecular diagnostics of leptospirosis in horses is becoming increasingly important. *Vet Microbiol* [Internet]. 2011;153(May):413. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.06.015>
 42. Divers TJ, Chang Y-F, Irby NL, Smith JL, Carter CN. Leptospirosis: An important infectious disease in North American horses. *Equine Vet J*. 2019 May;51(3):287–92.
 43. Donahue JM, Smith BJ, Redmon KJ, Donahue JK. Diagnosis and prevalence of leptospira infection in aborted and stillborn horses. *J Vet diagnostic Investig Off Publ Am Assoc Vet Lab Diagnosticians, Inc*. 1991 Apr;3(2):148–51.

44. Carpio MM, Iversen JO. A serological survey of *Leptospira interrogans* serotype pomona in Saskatchewan horses. *Can Vet J = La Rev Vet Can.* 1979 May;20(5):127–30.
45. Tirosh-Levy S, Baum M, Schwartz G, Kalir B, Pe'er O, Shnaiderman-Torban A, et al. Seroprevalence of leptospira spp. In horses in israel. *Pathogens.* 2021;10(4):1–9.
46. Allen SE, Ojkic D, Jardine CM. Prevalence of antibodies to *Leptospira* in wild mammals trapped on livestock farms in Ontario, Canada. *J Wildl Dis.* 2014 Jul;50(3):666–70.
47. Junge RE, Bauman K, King M, Gompper ME. A serologic assessment of exposure to viral pathogens and *Leptospira* in an urban raccoon (*Procyon lotor*) population inhabiting a large zoological park. *J zoo Wildl Med Off Publ Am Assoc Zoo Vet.* 2007 Mar;38(1):18–26.
48. Rodrigues TCS, Santos ALQ, Lima AMC, Gomes DO, Brites VLC. Anti-*Leptospira* spp. antibodies in *Crotalus durissus collilineatus* kept in captivity and its zoonotic relevance. *Acta Trop [Internet].* 2016;158:39–42. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X16300596>
49. Biscola NP, Fornazari F, Saad E, Richini-Pereira VB, Campagner M V, Langoni H, et al. Serological investigation and PCR in detection of pathogenic leptospire in snakes. *Pesqui Veterinária Bras [Internet].* 2011;31:806–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2011000900013&nrm=iso
50. Hyakutake S, Biasi PD, Belluomini HE, Santa Rosa CA. Leptospiroses in Brazilian snakes. *Int J Zoonoses.* 1980;7:73–7.
51. Abdulla PK, Karstad L. Experimental infections with *Leptospira pomona* in snakes and turtles. *Zoonoses Res.* 1962;1:295–306.

Supplementary Table N1. PRISMA checklist items to be included in the narrative report of the systematic review

Section/topic	N.	Checklist item	Reported in page
TITLE			
Title	1	Identify the article as a systematic review, meta-analysis or both	3
ABSTRACT			
Structured Abstract	2	Present a structured abstract including When applicable: background; objectives; data sources; electability criteria, participants and interventions; evaluation of studies and synthesis of the methods; results; limitations; conclusion and implications of the main findings; record number for the systematic review.	3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the justification for the review in the context of what it is known.	4
Objectives	4	Present an explicit affirmation about the question(s) examined in reference to participants, interventions, comparisons, outcomes and design (PICOS).	4
METHODS			
Protocol and record	5	Indicate whether there is a review protocol that could be accessed (e.g.: electronic document), and, if available, provide information on the registry of the review, including its number.	-
Electability criteria	6	Specify the study characteristics (e.g.: PICOS, extension of the segment) and characteristics of the reports (e.g.: years considered, language, if it is published data) used as electability criteria, with justification.	5
Sources of information	7	Describe the sources used in the Search (databases with the coverage dates, contact with the authors to identify additional studies) and date of the last search.	45
Search	8	Present the full electronic search strategy of at least one of the databases, including the limits employed, in a way that it could be replicated.	Table sp 2

Study selection	9	Present the study selection process (Search, electability, what is included in the review, and if applicable, the ones included in the meta-analysis).	43-45
Data collection	10	Describe the data extraction method (e.g.: forms for pilot, independent, in duplicates) and all the processes for extraction and confirmation of data by the research team.	44-45
Data list	11	List and define all variables obtained from data (e.g.: PICOS, funding sources) and all references or simplifications made.	Sup. table 3
Risk of bias in each study	12	Describe the methods used to evaluate risk of bias in each study (including the specification of whether this was performed during the study or at the level of results), and how this information was used in data analysis.	9
Summary measures	13	Define the main measures used to summarize the results (e.g.: relative risk, mean difference).	7
Synthesis of results	14	Describe the methods for data analysis and result combination, if performed, including measures of consistency (e.g.: I^2) for each meta-analysis.	-
Risk of bias between studies	15	Specify any risk of bias evaluation that could influence the cumulative evidence (e.g.: publication bias, selective report of studies).	-
Additional analysis	16	Describe additional analysis methods (e.g.: sensitivity analysis or subgroup analysis, meta-regression) if performed, indicating which ones were pre-specified.	5
RESULTS			
Study selection	17	Present the number of tracked studies, of evaluated for electability and included in the review, reasons for exclusion in each stage, preferably using a flowchart.	7
Study characteristics	18	For each study, present the characteristics for data extraction (e.g.: size of study, PICOS, follow-up period) and present citations.	-
Risk of bias for each study	19	Present data on the risk of bias for each study, and if possible, some evaluation in the results (see 12).	-
Results of individual studies	20	For all results considered (benefits or risks), present for each study: (a) a simple data summary for each intervention group and (b) estimated effects and confidence intervals,	-

		preferably using forest plots.	
Synthesis of results	21	Present the results for each meta-analysis done, including the confidence intervals and consistency measures.	NA
Risk of bias between studies	22	Present results for risk of bias evaluation between studies (see 15).	5
Additional analysis	23	Present results of additional analysis, if present (e.g.: sensitivity or subgroup analysis, meta-regression) (see 16)	-
DISCUSSION			
Summary of evidences	24	Summarize the main results, including the force of evidence for each result; consider their relevant to key groups (e.g.: health professionals, policy-makers).	-
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome levels (e.g.: risk of bias) and at review level (e.g.: incomplete retrieval of studies, report bias).	19
Conclusions	26	Present the general interpretation of the results in the context of the other evidence and implications for future research.	19
FUNDING			
Funding	27	Describe funding sources for the review and other support (e.g.: supply of data), role of the funding agentes in the review.	-

Supplementary table N 2. Search strategies for each database used in the systematic review.

Database	Site	Search strategy
Web of Science	https://clarivate.com/products/web-of-science/	1. TS=(Leptospir*) 2 .TS=('serotype' OR 'seroepidemiology' OR serogroup* OR serological OR serovar* OR seroprevalen*) 3. TS=(Anguilla OR "Antigua and Barbuda" OR Antigua OR Argentina OR Argentin* OR Aruba OR Aruba OR Bahamas OR Barbados OR Belize OR bonnaire OR "San Eustaquio" OR

		eustatius OR chile OR "Costa Rica" OR Cuba OR "Curacao" OR Dominica OR Grenada OR Granada OR guadalupe OR Guadeloupe OR "Turks and Caicos Islands" OR "United States Virgin Islands" OR "Virgin Islands" OR Jamaica OR Martinique OR "Puerto Rico" OR "Saint Kitts and Nevis" OR St. Kitts OR Saint Lucia OR "Saint Vincent and the Grenadines" OR "Saint-Martin" OR "Sint Maarten" OR "suriname" OR Surinam OR "Trinidad and Tobago" OR "Trinidad Tobago" OR Uruguay OR Uruguay* OR Haiti OR "Brazil" OR Brazil* OR Brasil OR colombia* OR Colombia OR Dominican* OR "Dominican Republic" OR "El Salvador" OR Guyana OR Guiana OR Honduras OR Honduran* OR Mexico OR mexic* OR Panama OR paraguay* OR Paraguay OR Venezuela* OR Venezuela OR Bolivia* OR Bolivia OR Ecuador OR Equator OR Equatorian OR Guatemala OR Guatemal* OR Nicaragua OR Nicaragua* OR Peru OR Peruvian OR ("cayman" AND "islands") OR
--	--	--

		<p>"cayman islands" OR "united states" OR "USA" OR Canad*)</p> <p>4.TS=("Caribbean Region" OR Caribbe* OR "west indies" OR "montserrat" OR "Latin America" OR ("latin" AND "america") OR Antilles OR "Antillas" OR "Netherlands Antilles" OR "Southern Cone" OR "South America" OR "South American" OR "Central America" OR Centroamerica* OR "America Central" OR "America del Sur" OR Sulamerica OR Sudamerica OR North America OR "North America" OR America*)</p> <p>5.1 AND 2 AND (3 OR 4)</p>
Cochrane Library (CCT)	http://www.cochrane.org/	1. (Leptospir* or leptospirosis or leptospira or leptospiral) AND (serotype or seroepidemiology or serogroup* or serological or serovar* or seroprevalen*)
Latin American and Caribbean Health	http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/cys/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=p.	1. Leptospir\$ and (serovar or sorovar or serotype or sorotipo) and Anguilla OR "Antigua and Barbuda" OR Antigua OR Argentin* OR Aruba OR Bahamas OR Barbados OR Belize OR bonnaire OR "San Eustaquio" OR eustatius OR

<p>Science (LIL)</p>		<p>chile OR "Costa Rica" OR Cuba OR "Curacao" OR Dominica* OR Grenada OR Granada OR guadalupe OR Guadeloupe OR "Turks and Caicos Islands" OR "United States Virgin Islands" OR "Virgin Islands" OR Jamaica* OR Martinique OR "Puerto Rico" OR "Saint Kitts and Nevis" OR St. Kitts OR Saint Lucia OR "Saint Vincent and the Grenadines" OR "Saint-Martin" OR "Sint Maarten" OR Surinam* OR "Trinidad and Tobago" OR "Trinidad Tobago" OR Uruguay* OR Haiti OR Bra?il* OR colombia* OR Colombia* OR "Dominican Republic" OR "El Salvador" OR Gu?ana OR Hondura* OR Mexic* OR Panama OR paraguay* OR Venezuela* OR Bolivia* OR Ecuador OR Equator* OR Guatemal* OR Nicaragua* OR Peru OR Peruvian OR ("cayman" AND "islands") OR "cayman islands" OR "united states" OR Canad* OR "estados unidos" OR USA OR Caribbe* OR Caribe OR "west indies" OR "montserrat" OR "Latin America" OR Antill?s OR "Netherlands Antilles" OR "Southern Cone" OR "South</p>
--------------------------	--	--

		America*" OR "Central America" OR Centroamerica* OR "America Central" OR "America del Sur" OR Su?america OR North America OR America* OR "America Latina" or "latinoamerica"
Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	<ol style="list-style-type: none"> 1. leptospir* NOT leptospirillum 2. serological[All Fields] OR "serogroup"[MeSH Terms] OR "serogroup"[All Fields] OR "serovar"[All Fields] OR seroepidemiologic[TIAB] OR "seroprevalence"[TIAB] 3. (epidemiology[subheading] OR "seroepidemiologic studies"[MeSH Terms] OR "prevalence"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "surveillance"[All Fields] OR "occurrence"[All Fields] OR "burden"[All Fields]) 4. Anguilla[All Fields] OR "Antigua and Barbuda"[MeSH] OR Antigua[All Fields] OR Argentina[All Fields] OR Argentin*[TIAB] OR Aruba[TIAB] OR Aruba[AD] OR Bahamas[All Fields] OR Barbados[All Fields] OR Belize[All Fields] OR bonnaire[All Fields] OR "San Eustaquio"[All Fields] OR

		eustatius[All Fields] OR chile[All Fields] OR "Costa Rica"[All Fields] OR Cuba[All Fields] OR "Curacao"[All Fields] OR Dominica[All Fields] OR Grenada[All Fields] OR Granada OR guadalupe[All Fields] OR Guadeloupe[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "United States Virgin Islands"[MeSH Terms] OR "Virgin Islands"[All Fields] OR Jamaica[All Fields] OR Martinique [All Fields] OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Saint Kitts and Nevis" [All Fields] OR St. Kitts [All Fields] OR Saint Lucia [All Fields] OR "Saint Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "Saint-Martin"[All Fields] OR "Sint Maarten"[AD] OR "suriname"[MeSH Terms] OR Surinam[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR "Trinidad Tobago"[All Fields] OR Uruguay[MeSH] OR Uruguay*[All Fields] OR Haiti[All Fields] OR "Brazil"[MeSH Terms] OR Brazil*[All Fields] OR Brasil[All Fields] OR colombia*[All Fields] OR Colombia[All Fields] OR Dominican*[All Fields] OR "Dominican Republic"[All Fields] OR
--	--	---

		<p>"El Salvador"[All Fields] OR Guyana[All Fields] OR Guiana[All Fields] OR Honduras[All Fields] OR Honduran*[TIAB] OR Mexico[All Fields] OR mexic*[TIAB] OR Panama[All Fields] OR paraguay*[TIAB] OR Paraguay[All Fields] OR Venezuela*[TIAB] OR Venezuela[All Fields] OR Bolivia*[TIAB] OR Bolivia[All Fields] OR Ecuador[All Fields] OR Equator[AD] OR Equatorian[TIAB] OR Guatemala[All Fields] OR Guatemal*[TIAB] OR Nicaragua[All Fields] OR Nicaragua*[TIAB] OR Peru[All Fields] OR Peruvian[TIAB] OR ("cayman"[All Fields] AND "islands"[All Fields]) OR "cayman islands"[All Fields] OR "united states"[MeSH Terms] OR "united states"[TIAB] OR "USA"[TIAB] "canada"[MeSH Terms] OR "canada"[TIAB] OR "canadian"[All Fields]</p> <p>5. "Caribbean Region"[MeSH Terms] OR Caribbe* OR "west indies"[All Fields] OR "montserrat"[All Fields] OR "Latin America"[Mesh] OR</p>
--	--	--

		<p>("latin"[All Fields] AND "america"[All Fields]) OR Antilles OR "Antillas" OR "Netherlands Antilles"[MeSH Terms] OR "Southern Cone" OR "South America"[All Fields] OR "South American"[All Fields] OR "Central America"[All Fields] OR Centroamerica* OR "America Central" OR "America del Sur" OR Sulamerica OR Sudamerica OR North America[MESH] OR "North America" OR America* OR Americas[MESH]</p> <p>6. 1 AND 2 AND 3 AND (4 OR 5)</p>
Scopus	https://www.scopus.com/	<p>1. ((TITLE-ABS-KEY((Anguilla OR "Antigua and Barbuda" OR Antigua OR Argentina OR Argentin* OR Aruba OR Bahamas OR Barbados OR Belize OR bonaire OR "San Eustaquio" OR eustatius OR chile OR "Costa Rica" OR Cuba OR "Curacao" OR Dominica* OR Granada OR guadalupe OR Guadeloupe OR "Turks and Caicos Islands" OR "United States Virgin Islands" OR "Virgin Islands" OR Jamaica* OR Martinique OR "Puerto Rico" OR "Saint Kitts and Nevis" OR St. Kitts OR Saint Lucia OR "Saint</p>

		<p>Vincent and the Grenadines" OR "Saint-Martin" OR "Sint Maarten" OR "suriname" OR Surinam OR "Trinidad and Tobago" OR "Trinidad Tobago" OR Uruguay* OR Haiti* OR Bra?il* OR colombia* OR Dominican* OR "Dominican Republic" OR "El Salvador" OR Gu?ana* OR Hondura* OR Mexico OR mexic* OR Panama* OR paraguay* OR Paraguay OR Venezuela* OR Bolivia* OR Ecuador OR Equator OR Equatorian OR Guatemal* OR Nicaragua* OR Peru OR Peruvian OR ("cayman" AND "islands") OR "cayman islands" OR "united states" OR "USA" OR Canad*)) OR (TITLE-ABS- KEY(("Caribbean Region" OR Caribbe* OR "west indies" OR "montserrat" OR "Latin America" OR ("latin" AND "america") OR Antilles OR "Antillas" OR "Netherlands Antilles" OR "Southern Cone" OR "South America" OR "South American" OR "Central America" OR Centroamerica* OR "America Central" OR "America del Sur" OR Sulamerica OR Sudamerica OR North America OR</p>
--	--	--

		"North America" OR America*)))) AND (TITLE-ABS-KEY(leptospir* AND (serotype OR seroepidemiology OR serogroup* OR serological OR serovar* OR seroprevalen*)))
Embase	https://embase.com/	<p>1. leptospir*</p> <p>2. 'seroprevalence'/exp OR 'serotype'/exp OR 'seroepidemiology'/exp OR serogroup* OR serological OR 'serovar'/exp OR serovar OR seroprevalen*</p> <p>179,811</p> <p>3. 'epidemiology'/exp OR 'prevalence'/exp OR prevalence OR 'incidence'/exp OR incidence OR 'surveillance'/exp OR surveillance OR occurrence OR 'burden'/exp OR burden</p> <p>3,898,918</p> <p>4. ('north america'/exp OR 'south') AND 'central america'/exp OR 'caribbean islands'/exp OR (('anguilla'/exp OR anguilla OR 'antigua and barbuda'/exp OR 'antigua and barbuda' OR 'antigua'/exp OR</p>

		<p>antigua OR argentin* OR 'aruba'/exp OR aruba OR 'bahamas'/exp OR bahamas OR 'barbados'/exp OR barbados OR 'belize'/exp OR belize OR bonnaire OR 'san eustaquio' OR eustatius OR 'chile'/exp OR chile OR 'costa rica'/exp OR 'costa rica' OR 'cuba'/exp OR cuba OR 'curacao'/exp OR 'curacao' OR dominica* OR 'grenada'/exp OR grenada OR granada OR guadalupe OR 'guadeloupe'/exp OR guadeloupe OR 'turks and caicos islands'/exp OR 'turks and caicos islands' OR 'united states virgin islands'/exp OR 'united states virgin islands' OR 'virgin islands' OR jamaica* OR 'martinique'/exp OR martinique OR 'puerto rico'/exp OR 'puerto rico' OR 'saint kitts and nevis'/exp OR 'saint kitts and nevis' OR st.) AND kitts OR saint) AND lucia) OR 'saint vincent and the grenadines'/exp OR 'saint vincent and the grenadines' OR 'saint-martin'/exp OR 'saint-martin' OR 'sint maarten'/exp OR 'sint maarten' OR surinam* OR 'trinidad and tobago'/exp OR 'trinidad and tobago' OR 'trinidad tobago' OR</p>
--	--	---

		<p> uruguay* OR 'haiti'/exp OR haiti OR bra?il* OR colombia* OR 'dominican republic'/exp OR 'dominican republic' OR 'el salvador'/exp OR 'el salvador' OR gu?ana OR hondura* OR mexic* OR 'panama'/exp OR panama OR paraguay* OR venezuela* OR bolivia* OR 'ecuador'/exp OR ecuador OR equator* OR guatemal* OR nicaragua* OR 'peru'/exp OR peru OR 'peruvian'/exp OR peruvian OR (('cayman'/exp OR 'cayman') AND ('islands'/exp OR 'islands')) OR 'cayman islands'/exp OR 'cayman islands' OR 'united states'/exp OR 'united states' OR canad* OR ((caribbe* OR 'west indies'/exp OR 'west indies' OR 'montserrat'/exp OR 'montserrat' OR 'latin america'/exp OR 'latin america' OR antill?s OR 'netherlands antilles'/exp OR 'netherlands antilles' OR 'southern cone' OR 'south america*' OR 'central america'/exp OR 'central america' OR centroamerica* OR 'america central'/exp OR 'america central' OR 'america del sur' OR su?america OR </p>
--	--	---

		north) AND ('america'/exp OR america)) OR america* 16,336,143 5.1 AND 2 AND 3 AND 4 Of which: 99 Embase; 173 Medline and 356 Embase/Medline
--	--	--

Supplementary table N3. Diagnostic tests used for *Leptospira* serovar identification considered in this study.

Classification	Diagnostic test
Serogroup	Microscopic Agglutination Test (MAT)*
Serovar	Cross-agglutinin absorption test (CAAT) Factor serum analysis (FSA) Monoclonal antibodies (MAbs) Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)

* Despite MAT not being a diagnostic test specific for serovar, but for serogroups, over 90% of the studies employ this test. Thus, in consensus, it was also included.

Supplementary table N4. Wild animal article, 1930-2017.

Article ID	Year	Country	Diagnostic test	Species
1	2003	USA	MAT	<i>Zalophus californianus</i>
11	2014	Canada	MAT	<i>Procyon lotor, Didelphis virginiana</i>
16	1981	USA	MAT	<i>Vulpes fulva, Procyon cinereoargenteus</i>
21	2014	México	MAT	<i>Trichechus manatus manatus</i>
24	2012	Colombia	MAT	<i>Aotus, Saimiri, Cebus, Ateles, Cerdocyon</i>
25	2016	USA	MAT	<i>Zalophus californianus</i>
32	1987	Barbados	MAT	<i>Cercopithecus aethiops sabaeus</i>
40	1984	Canada	MAT	<i>Alces alces</i>
60	2002	USA	MAT	<i>Zalophus californianus</i>
61	2005	USA	MAT	<i>Mirounga angustirostris</i>
80	2010	Brazil	MAT	<i>Tayassu pecari</i>
85	2014	USA	MAT/PFGE	<i>Mirounga angustirostris</i>
115	1986	USA	MAT	<i>Odocoileus virginianus</i>
121	1997	USA	MAT	<i>Canis latres</i>
124	2017	Brazil	MAT	<i>Rhipidomys</i>
141	1994	USA	MAT	<i>Myocastor coypus</i>
143	1993	USA	MAT	<i>Procyon lotor</i>
154	1991	USA	MAT	<i>Canis lupus / nome popular lobo</i>
155	1986	Canada	MAT/DNA	<i>Vulpes vulpes</i>
156	1987	Canada	MAT/IFA	<i>Cervus elaphus canadensis</i>

160	2000	Canada	MAT	<i>Lynx canadenses, Lynx rufus</i>
181	2007	USA	MAT	<i>Zalophus californianus</i>
194	2008	Peru	MAT/PFGE/PCR	<i>Chiroptera</i>
198	1997	Canada	MAT/IFA	<i>Procyon lotor</i>
206	1999	USA	MAT	<i>Procyon lotor</i>
210	2015	México	MAT	<i>Cynomys ludovicianus, Leopardus pardalis</i> <i>Papio hamadryas, Camelus bactrianus,</i> <i>Tragelaphus spekii, Lama guanicoe, Lama</i> <i>glama, Pudu puda</i>
217	2015	USA	MAT	<i>Odocoileus hemionus</i>
222	1993	USA	MAT	<i>Odocoileus virginianus</i>
226	2015	Brasil	MAT	<i>Panthera onca</i>
228	1991	Peru	MAT	<i>Sus scrofa</i>
229	2015	USA	MAT	<i>Sus scrofa</i>
232	2016	Caribe	MAT	<i>Crocodylus acutus, Crocodylus moreleti</i>
243	2003	USA	MAT	<i>Procyon lotor, Mephitis mephitis</i> <i>Sciurus carolinensis, Vicugna pacos, Lama</i> <i>glama</i>
253	2012	USA	MAT	<i>Odocoileus hemionus</i>
265	1981	Canada	MAT	<i>Mephitis mephitis</i>
266	2013	Argentina	MAT	<i>Chaetophractus villosus, Conepatus chinga</i>
269	1971	USA	MAT	<i>Silvilagus floridaizus, silvilagus aquaticus</i>
294	2002	MExico	MAT	<i>Didelphis virginianus</i>
309	1991	USA	MAT	<i>Bison bison</i>
328	2017	Guadalupe	MAT	<i>Arctocephalus townsendi</i>
331	2009	USA	MAT/PCR	<i>Zalophus californianus</i>

368	2007	USA	MAT	<i>Cervus elaphus</i>
385	2013	USA	MAT	<i>Ursus americanus</i>
393	2002	USA	MAT	<i>Odobenus rosmarus divergens, Odobenus rosmarus divergens</i>
394	2008	USA	MAT	<i>Erignathus barbatus</i>
397	2009	Argentina	MAT	<i>Didelphis albiventris</i>
415	2015	USA	MAT/ELISA EIA/PCR	<i>Sus scrofa</i>
428	2008	USA	MAT	<i>Procyon lotor</i>
441	2004	Bolivia	MAT	<i>Mazama gouazoubira</i>
470	2011	Brazil	MAT	<i>Cebus</i>
481	2015	Brazil	MAT	<i>Panthera onca</i>
493	1999	USA	MAT	<i>Zalophus californianus californianus</i>
498	2015	Colombia	MAT	<i>Saguinus oedipus, Saguinus leucopus</i>
499	1992	USA	MAT	<i>Odocoileus virginianus</i>
504	2001	USA	MAT	<i>Canis latrans</i>
552	2007	USA	MAT	<i>Procyon lotor</i>
559	2015	Argentina	MAT	<i>Chaetophractus villosus</i>
626	1999	Brazil	MAT	<i>Ozotocerus bezoarticus</i>
628	2006	Brazil	MAT	<i>Tayassu tajacu</i>
631	2017	Brazil	MAT	<i>Cebus albifrons, Cebus apela, Lagothrix sp</i> <i>Alouatta semiculus, Callicebus moloch</i>
634	2009	USA	MAT	<i>Canis latrans</i>
643	2014	Brazil	MAT	<i>Myrmecophaga tridactyla</i>
648	2016	Brazil	PFGE	<i>Hydrochaeris hydrochaeris</i>

651	1994	USA	MAT	<i>Sus scrofa</i>
655	2016	Brazil	MAT	<i>Phrynops geoffroanus</i>
659	2014	Argentina	MAT	<i>Chrysocyon brachyurus</i>
673	2017	USA	MAT/PCR	<i>Sus scrofa</i>
674	2017	USA	MAT/ELISA - EIA	<i>Sus scrofa</i>
683	2009	Brazil	MAT	<i>Cebus libinosus, Cebus xanthosternus, Cerdocyon thous, Procyon cancrivorus</i>
696	2013	USA	MAT/PFGE/PCR	<i>Zalophus californianus</i>
723	2015	Brazil	MAT	<i>Cerdocyon thous, Chrysocyon brachyurus, Lycalopex vetulus</i>
731	2011	Colombia	MAT	<i>Ateles fusciceps, Cebus albifrons, Cebus apella, Cebus capucinus, Saimiri sciureus, Ateles hybridus, Lagothrix lagotricha, Saguinus oedipus, Saguinus leucopus</i>
734	2012	Peru	MAT	<i>Alpaca, Vicugna</i>
746	1998	USA	MAT/ELISA EIA/IFA	<i>Sus scrofa</i>
777	1995	USA	MAT	<i>Zalophus californianus, Mirounga, angustirostris, Phoca vitulina</i>
788	2017	USA	MAT	<i>Spermophilus beecheyi</i>
803	2012	Argentina	MAT	<i>Leopardus geoffroyi</i>
804	2003	Argentina	MAT	<i>Ozotocerus bezoarticus celer</i>
806	2012	Brazil	MAT/PCR	<i>Alouatta caraya, Ateles marginatus, Brachyteles arachnoides, Cerdocyon thous, Chrysocyon brachyurus, Lagothrix lagotricha, Nasua nasua, Puma yagouarondi, Tapirus terrestris</i>
816	2001	Brazil	MAT/CAAT	<i>Bubalus bubalis</i>
1080	2015	USA	MAT/PCR	<i>Cynomys ludovicianus</i>

1098	2009	USA	MAT/IFA	<i>Procyon lotor</i>
1163	2012	Belize	MAT	<i>Trichechus manatus manatus</i>
1257	2008	Colombia	MAT	<i>Dasyprocta fuliginosa, Didelphis albiventris</i> <i>Akodon bogotensis</i>
1268	2011	Brazil	MAT/PCR	<i>Ozotoceros bezoarticus</i>
1282	2002	Argentina	MAT	<i>Lhamas, Guanacos, Vicugna vicugna</i>

6. Artigo 2: Epidemiologia da Leptospirose humana nas Américas: Uma revisão sistemática e metanálise.

*Submetido Revista PAHO em novembro de 2022.

Ericka Souza Browne¹, Marcos Pereira¹, Ana Barreto¹, Daiana de Oliveira^{1,2} e
Federico Costa^{1,2}

¹Instituto da Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Rua Basílio da
Gama, 316, Canela, CEP 40110-040, Salvador, Bahia, Brasil

²Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde, Rua
Waldemar Falcão, 121, Candeal, CEP 40296-710, Salvador, Bahia, Brasil

RESUMO

A leptospirose é um problema de saúde pública, e está entre as doenças negligenciadas do mundo. Estima-se que a incidência varia de 0,3 (Honduras) a 7,6 (Peru) por 100.000 habitantes em países da América latina. Este estudo tem como objetivo analisar a prevalência de leptospirose nas Américas, a partir de uma revisão sistemática com metanálise, no período de 1930 a 2017, realizada em seis plataformas de pesquisa: PubMed, Web of Science, Scopus, Lilacs, Embase e Cochrane. Os artigos (77) foram encontrados em todos os países das Américas; Norte (11, 14%), Central (9;11%) e Sul (42; 53%); maior parte proveniente de zona rural (12;15%) e 53 (67.9%) artigos são de 2000 a 2017. A prevalência geral média de leptospirose em todos os artigos corresponde a 28% (0.23-0.32) IC 95%. Os países com maior prevalência foram EUA (41%), Brasil (21%) e Colômbia (29%). Os sorovares mais frequentes encontrados foram: *Icterohaemorrhagiae* (43;55%), *Canicola* (35; 45%), *Pomona* (28; 36%) e *Grippotyphosa* (26;33%). Existe uma variabilidade de espécies e sorovares de *Leptospira* distribuídas de forma heterogênea pelas Américas, com alta prevalência em alguns países, o que mostra ser necessário empreender ações para o controle dessa doença que ainda é negligenciada no mundo.

Palavras-chave: Leptospirose; sorovares; prevalência; Américas; metanálise.

INTRODUÇÃO

Leptospirose é uma doença zoonótica presente em todos os continentes exceto Antártida, causada por bactérias espiroquetas do gênero *Leptospira*. Essa

doença apresenta diferentes reservatórios animais, sendo o principal deles, o rato do gênero *Rattus norvegicus*(1,2). A transmissão ocorre de forma direta, através do contato com a urina contaminada com leptospirosas ou indireta por meio do ambiente contaminado(3). As manifestações clínicas variam de subclínica a hemorragia pulmonar grave (Doença de Weil's), levando a morte (4–6) A taxa de incidência média global é de aproximadamente 1,9 por 100.000 habitantes e prevalência varia de acordo com a região, chegando a 30% e letalidade de 11%(7,8). Outros estudos indicam uma variação dessa incidência de 0.10 a 975 casos anuais por 100.000 habitantes(9,10).

Alguns fatores ambientais como clima, temperatura, propriedade do solo, umidade e condições sanitárias são importantes para a manutenção do ciclo de transmissão da leptospirose (2,8,9). Estes, podem favorecer a persistência prolongada da *Leptospira* no ambiente viabilizando assim a transmissão da doença.(2,11,12). Dessa forma, estima-se que em regiões tropicais, com altos índices pluviométricos e com precárias condições de saneamento básico, possuem maior prevalência de leptospirose do que outras localidades que não possuem esses parâmetros(13,14).

Dentro do ciclo de transmissão da leptospirose, o ser humano é considerado um hospedeiro acidental, visto que ele não é o reservatório definitivo, como o rato e outros animais, e comumente a infecção ocorre na realização de atividades recreativas, ocupacionais ou contato doméstico(7,15). A gravidade dos sintomas pode depender de fatores como condições epidemiológicas, susceptibilidade individual e a virulência da bactéria. A proximidade com potenciais reservatórios animais de leptospirosas, como boi, cão, cavalo e porco, aumenta o risco de transmissão da leptospirose que pode, por vezes, ainda mais favorecer o aumento da prevalência desta doença(16). A faixa etária de maior risco de complicações da doença é entre 40 a 49 anos de idade, sendo mais frequente no sexo masculino, e mais grave em pessoas acima de 60 anos de idade(7,17).

Os sorovares que possuem maior importância epidemiológica no ciclo da leptospirose humana, sendo responsáveis por desfechos mais graves são o *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola* e *Grippityphosa* (15,18–20). Esses sorovares são

mais frequentes em humanos. Entre animais, existe essa especificidade dos sorovares com espécies específicas, da mesma forma que acontece com humanos. Os sorovares Pamona e Tarassovi são mais frequentes em porcos; Bratislava em cavalos; Icterohaemorrhagiae, Australis e Pomona em cachorros. Contudo, não se sabe os mecanismos envolvidos nesse processo tão complexo e específico(21).

Este estudo tem como objetivo analisar a prevalência de leptospirose nas Américas, e traz uma importante análise a respeito da frequência e distribuição dos sorovares de leptospirose em todos os países. Dessa maneira, seus resultados podem ajudar no estabelecimento de medidas de controle mais individualizadas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise elaborada segundo as diretrizes do PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and meta-Analyse*. Para tanto, elaboramos um protocolo de estudo, o qual foi cadastrado na base PROSPERO e emitido seguinte protocolo de registro: CRD42020180359.

Base de dados

Os dados utilizados no estudo foram extraídos de artigos encontrados nas plataformas: PubMed, Web of Science, Scopus, Lilacs, Embase e Cochrane; de publicações a partir do ano de 1930 a 2017, em português, espanhol e inglês.

Utilizou-se os seguintes descritores na busca: “Leptospir; Leptospira; Leptospiral ; Leptospirosis”, entre outros. Sempre que possível, utilizou-se do Medical Subject Headings nas plataformas de buscas, associando diversas combinações de indicadores booleanos “AND” e “OR. Adicionalmente, a lista de referências dos artigos e das revisões sobre a temática em questão foi avaliada no sentido

de identificar trabalhos não indexados nas bases de dados, mas que seriam pertinentes para inclusão nesta revisão.

As publicações selecionadas foram gerenciadas no Mendeley, com remoção das duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade.

Critério de elegibilidade

Foram adotados como critérios de inclusão os estudos, nos idiomas inglês, espanhol e português, cujos desenhos de estudo foram observacionais (coorte, transversal e caso-controle). Os estudos que não tinham agente etiológico definido, estudos realizados *in-vitro*, estudos experimentais, editoriais, artigos de revisão e relatos de casos, e cujos países não pertencem às Américas foram excluídos.

Seleção dos estudos e coleta de dados

Os artigos identificados nas bases de dados (Lilacs, Cochrane, Pubmed, Embase e BVS) foram selecionados independentemente por revisores diferentes, após leitura do título e resumo, e para concordância foi realizado Kappa. Foram feitas a leitura completa dos artigos que potencialmente atendiam aos critérios de inclusão.

Dos estudos elegíveis foram coletados as seguintes informações, autor, ano de publicação, período, local, desenho de estudo, amostra, sorovares de *Leptospira* e prevalência.

Risco de viés dos estudos

Os artigos selecionados para a metanálise foram submetidos a uma avaliação da sua qualidade através do método de Munn et al - escala própria para estudos de prevalência(22). Por meio desse instrumento os estudos são avaliados em 9 critérios, entre eles: tamanho da amostra adequada, validade do método utilizado, descrição dos sujeitos, análise estatística apropriada, entre outros. A

pontuação é dada de quatro formas: “sim”, “não”, “sem clareza” e “não se aplica”; sendo os estudos mais adequados os que recebem maior pontuação “sim”.

O risco elevado de viés foi considerado quando o estudo teve uma ou mais respostas negativas e o risco moderado de viés, quando um ou mais desfechos foram observados "parcialmente" ou "não pôde ser determinado". O baixo risco de viés foi definido quando todas as questões do estudo tiverem uma resposta positiva.

Análise estatística

Os desfechos deste estudo foram as prevalências de leptospirose em adultos, com intervalo de confiança de 95% (IC95%). O método de DerSimonian and Laird foi utilizado para estimar o parâmetro de variabilidade entre os estudos e a heterogeneidade foi avaliada pelo teste e do teste Q de Cochran, sendo sua magnitude apurada pelo I-quadrado (I^2). Dessa forma, as prevalências estimadas nos estudos foram obtidas usando o modelo metanalítico de efeitos aleatórios para proporções, tendo em vista a alta heterogeneidade entre as estimativas dos estudos individuais.

Os dados dos estudos incluídos na metanálise foram transformados através da função logit para satisfazer a suposição de normalidade do modelo metanalítico de efeitos aleatórios. Os intervalos de confiança para os resultados dos estudos individuais foram calculados utilizando o método de Coppler-Pearson.

Foram realizadas duas meta-regressões com o objetivo de identificar as causas da heterogeneidade, utilizando o teste de Knapp e Hartung para testar as seguintes variáveis: tamanho da amostra, região da América, tipo de estudo, tamanho amostral e score do risco de viés. O viés de publicação não foi avaliado visto que não é adequado no caso de metanálises de prevalências.(23)

Em todas as análises valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas usando o programa STATA 12 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Limitações

Esse estudo possui limitações que podem influenciar nos resultados das prevalências, como viés de informação; falta de dados sobre prevalência em alguns artigos, o que pode subestimar o cálculo da metanálise. Além disso, uma parte dos estudos utilizaram testagem fixa de sorovares; painel de 24 sorovares mais frequentes, o que pode também influenciar na diversidade de sorovares de leptospiros encontrados na literatura científica.

RESULTADOS

Características dos estudos elegíveis

A busca nas bases de dados encontrou um total de 77 artigos, e todos eles foram incluídos na metanálise, levando em consideração os critérios de inclusão e exclusão. Contudo, 15 foram excluídos após metaregressão, por não apresentarem dados relevantes.

Os artigos foram encontrados em todos os países das Américas; Norte (11, 14%), Central (9;11%) e Sul (42; 53%); maior parte proveniente de zona rural (12;15%) e 53 (67.9%) artigos são de 2000 a 2017 (Tabela 1 e 2). O desenho de estudo mais frequente foi do tipo transversal, perfazendo 67(85%) dos artigos elegíveis. A amostra analisada variou de 1 a 6066 pessoas estudadas. Os sorovares mais frequentes encontrados foram: Icterohaemorrhagiae (43;55%), Canicola (35; 45%), Pomona (28; 36%) e Grippotyphosa (26;33%). (Tabela 4)

Risco de viés dos artigos

No que se refere ao risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão, uma parte dos artigos (24%) apresentaram elevado risco de viés todos os critérios de avaliação. Porém, 62 % dos artigos avaliados estavam dentro dos critérios de qualidade previstos. Os critérios que mais pontuaram negativamente entre os estudos selecionados foram: descrição das características da população estudada (22%), métodos descritos sobre amostragem da população (21%),

tamanho da amostra adequado (15%) e taxa de resposta adequada (12%). (Figura 1)

Prevalência

A prevalência geral média de leptospirose em todos os artigos corresponde a 28% (0.23-0.32) IC 95% (Figura 2). O comportamento da prevalência nos artigos demonstrou uma heterogeneidade, com larga variação (1% a 97%) (Figura 2). Após análise da distribuição geográfica da prevalência de leptospirose nas Américas identificou-se que, as regiões possuem a seguinte prevalência: Norte (28%), Central (31%) e Sul (26%) (Tabela 2 e Figura 3). A Colômbia e o Brasil são os países que possuem frequência elevada de estudos nessa área (17), com prevalência de leptospirose 29 % e 21%, respectivamente. (Tabela 3). Os pesos foram considerados para análise das prevalências.

Além disso, estudos mostraram uma prevalência alta de leptospirose em ambientes urbanos e rurais. (Tabela 2)

Foram encontrados 38 sorovares de *Leptospira* nos 77 artigos realizados com humanos, sendo que a maior prevalência foi para Icterohaemorrhageae, Markarso, Patoc e Copenhageni (Tabela 4), o restante observado tiveram a prevalência abaixo de 3%.

DISCUSSÃO

A leptospirose teve seu primeiro caso descrito em ambiente rural, mas com o aumento da globalização, essa doença tem sido frequente em espaços urbanizados, principalmente, em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, com nível socioeconômico baixo e péssimas condições de saneamento básico(24–26). Nesse contexto, cidades que apresentam moradias com pouca infraestrutura e esgotos a céu aberto, são as que possuem níveis endêmicos da leptospirose. Tais condições favorecem o abrigo e alimento aos ratos, principais reservatórios de leptospiras, favorecendo a sua reprodução e,

conseqüentemente, aumentando a transmissão da leptospirose para os humanos (27).

Adicionalmente, alguns estudos apontam que o aumento da densidade populacional, assim como a constante migração de pessoas do ambiente rural para o ambiente urbano, são fatores que interferem positivamente no risco de infecção de leptospirose(28–30). Dessa forma, acredita-se que crescimento desordenado das populações (presença de grandes conglomerados populacionais em uma mesma região) e aumento do número de moradias inadequadas, podem contribuir com o aumento de animais reservatório de leptospirosas, e, aumentando o risco de leptospirose.

Os estudos encontrados, tanto realizados em ambiente urbano e rural, apontam para uma alta prevalência de Leptospirose em animais domésticos, o que torna esse reservatório importante no ciclo epidemiológico das leptospirosas e na transmissão acidental para os seres humanos(31–36). Além desses fatores, evidências científicas demonstram que a incidência de leptospirose em regiões tropicais e subtropicais são maiores em comparação a países de clima temperado e frio(9,37). Sendo assim, esse estudo corrobora com esses achados, pois observa-se uma prevalência maior de leptospirose em países como Colômbia e Brasil (29% e 21%, respectivamente), ambos são países de clima quente e úmido. no Brasil, a agropecuária é um fator importante a ser considerado para o incremento da prevalência de leptospirose, pois a criação de animais domésticos, como bovino, equinos e caprinos, e a proximidade humana destes, podem aumentar a transmissão da doença.

Na Colômbia, estudos relatam que prevalência em humanos varia entre 6% a 35%(38,39) No Brasil a prevalência em humanos pode variar entre 10% a 19% em algumas regiões do país(40,41). Essa variação resulta da heterogeneidade de características ambientais, visto que, em algumas regiões do mesmo país podem existir condições próprias, como maior oferta de alimentos e umidade, para que o animal reservatório esteja presente com mais frequência. E, além disso, as características climáticas e condições do solo podem fazer com que a

a *Leptospira* sobreviva por mais tempo, aumentando as chances de transmissão acidental para humanos(2,20).

O sorovar de maior importância clínica e epidemiológica em humanos é o icterohaemorrhageae, pois este tem sido relatado em casos graves da doença, conferindo um prognóstico negativo e uma letalidade em torno de 50%. Apesar de esse sorovar ser frequente nas Américas (prevalência 10%), alguns outros países como África, Oceania, os sorovares mais prevalentes são Pomona, Canicola e Hardjo(42–44).

Existem alguns sorovares mais frequentes em animais do que em humanos, como por exemplo Patoc e Bartislava, ambos são encontrados em bovinos e porcos. Apesar dessa predileção, evidenciamos aqui que os humanos podem ser contaminados com esses sorovares, mesmo que de forma acidental. Isso reflete a importância da sobreposição espacial entre humanos, patógenos e reservatórios na dinâmica de infecção da doença.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Leptospirose está distribuída pelas Américas do norte, central e sul, com média de prevalência de 30%. Contudo, a América do Sul (Colômbia, com prevalência de 29% e Brasil, com prevalência de 21%), possui uma densidade de estudos maior na área de leptospirose, devido principalmente às maiores zonas de endemicidade da doença.

Os sorovares de *Leptospira* mais frequentes nos países foram: Icterohaemorrhagiae, Canicola e Pomona, o que corrobora com os achados já existentes. Estes são os principais causadores de Leptospirose grave em humanos.

Nas Américas, a prevalência da Leptospirose em torno de 28% é preocupante do ponto de vista epidemiológico, e reforça a negligência dessa doença em diversos países. Além disso, a presença de sorovares patogênicos em

circulação, evidencia um aspecto essencial, que é a precarização de medidas de prevenção e controle nesses países.

Para tanto, é importante compreender que a transmissão da Leptospirose ocorre de forma dinâmica (homem-animal-ambiente) e muitas vezes serão necessárias ações de controle mais específicas, como campanhas sanitárias de conscientização e implementação de protocolos de manejo com animais em espaços confinados ou controlados. Além disso, melhoria de infraestrutura de saneamento básico, já que a Leptospirose é uma doença ligada às condições ambientais e socioeconômicas.

REFERÊNCIAS

1. Brito T de. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60(April):e23err–e23err.
2. Adler B, de la Pena Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol*. 2010 Jan;140(3–4):287–96.
3. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: A zoonotic disease of global importance. *Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(12):757–71.
4. Gouveia EL, Metcalfe J, Carvalho ALF de, Aires TSF, Villasboas-Bisneto JC, Queiroz A, et al. Leptospirosis-associated Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome, Salvador, Brazil. *Emerging Infectious Disease journal [Internet]*. 2008;14(3):505. Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/3/07-1064>
5. Syndrome W. *Leptospirosis Leptospirosis*. 2013;1–10.
6. Petersen a. M, Boye K, Blom J, Schlichting P, Krogfelt K a. First isolation of *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge from two human patients with Weil's syndrome. *J Med Microbiol*. 2001;50(1):96–100.
7. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol [Internet]*. 2015;387:65–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442676/>
8. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol [Internet]*. 2009;7:736–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2208>
9. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):0–1.
10. Torgerson PR, Hagan JE, Costa F, Calcagno J, Kane M, Martinez-Silveira MS, et al. Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS Negl Trop Dis*

- [Internet]. 2015;9(10):e0004122. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0004122>
11. Lehmann J, Matthias M, Vinetz J, Fouts D. Leptospiral Pathogenomics. *Pathogens* [Internet]. 2014;3(2):280–308. Available from: <http://www.mdpi.com/2076-0817/3/2/280/>
 12. Marcos P, Gomes JP, Gr E, L N. Gênero *Leptospira* spp. 2015;
 13. DESVARIS A, CARDINALE E, MICHAULT A. Animal leptospirosis in small tropical areas. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2011;139(02):167–88. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268810002074
 14. Martins G, Penna B, Lilenbaum W. Maintenance of *Leptospira* infection in cattle under tropical conditions. *Vet Rec* [Internet]. 2010;167. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/vr.c5695>
 15. Husbandry A, Husbandry A. Interactions between environment , wild animals and human leptospirosis. 2011;17(2):119–29.
 16. Oliveira FS, de Oliveira D, Ferreira E, Filho M, Costa F, Ristow P, et al. Avaliação histológica e imuno-histoquímica da colonização vaginal por *Leptospira* em vacas com fluido vaginal positivo à PCR*. *Rev Bras Med Vet*. 2016;38:163.
 17. Adler B, Levett PN, Picardeau M, Ellis WA, Murray GL, Haake DA. Current topics in microbiology and immunology: *Leptospira* and leptospirosis. Vol. 387, Springer. 2015.
 18. Levett PN. *Leptospira* and Leptospirosis [Internet]. Vol. 387. 2015. 65–97 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45059-8>
 19. Levett PN. Leptospirosis. *Clinical Microbiology*. 2001;14(2):296–326.
 20. Guernier V, Goarant C, Benschop J, Lau CL. A systematic review of human and animal leptospirosis in the Pacific Islands reveals pathogen and reservoir diversity. 2018. 1–32 p.
 21. Cilia G, Bertelloni F, Fratini F. *Leptospira* Infections in Domestic and Wild Animals. *Pathogens*. 2020;9(7):573.
 22. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag*. 2014 Aug;3(3):123–8.
 23. Hunter JP, Saratzis A, Sutton AJ, Boucher RH, Sayers RD, Bown MJ. In meta-analyses of proportion studies, funnel plots were found to be an inaccurate method of assessing publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2014 Aug;67(8):897–903.
 24. Pereira MM, Andrade J. Epidemiological aspects of leptospirosis in a slum area in the city of Rio de Janeiro, Brazil. Search for leptospirae and specific antibodies in rodents. *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 1988 Sep [cited 2016 Aug 6];82(5):768–70. Available from: [http://trstmh.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1016/0035-9203\(88\)90231-3](http://trstmh.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1016/0035-9203(88)90231-3)
 25. Panti-may JA, Carvalho-pereira TSA, Serrano S, Pedra GG. A Two-Year Ecological Study of Norway Rats (*Rattus norvegicus*) in a Brazilian Urban Slum. 2016;(March).
 26. Santos NDJ, Sousa E, Reis MG, Ko AI, Costa F. Rat infestation associated with environmental deficiencies in an urban slum community with high risk of leptospirosis transmission *Infestação*

por roedores associada a fatores ambientais numa comunidade carente com alto risco de transmissão da leptospirose. 2017;33(2):1–13.

27. HAMOND C, MARTINS G, LAWSON-FERREIRA R, MEDEIROS MA, LILENBAUM W. The role of horses in the transmission of leptospirosis in an urban tropical area. *Epidemiol Infect.* 2013;141(1):33–35.
28. Lelu M, Muñoz-Zanzi C, Higgins B, Galloway R. Seroepidemiology of leptospirosis in dogs from rural and slum communities of Los Rios Region, Chile. *BMC Vet Res.* 2015;11(1).
29. Leon LL, Garcia RC, Diaz CO, Valdez RB, Carmona GCA, Velazquez BLG. Prevalence of leptospirosis in dairy cattle from small rural production units in Toluca Valley, State of Mexico. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1149:292–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1428.002>
30. Lall C, Kumar KV, Raj RV, Vedhagiri K, Vijayachari P. Prevalence and Diversity of Leptospire in Different Ecological Niches of Urban and Rural Areas of South Andaman Island. *Microbes Environ* [Internet]. 2016/03/03. 2016;31(1):79–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936796>
31. Escandón-Vargas K, Osorio L, Astudillo-Hernández M. Seroprevalence and factors associated with *Leptospira* infection in an urban district of Cali, Colombia. *Cad Saude Publica.* 2017;33(5):e00039216.
32. Calderón A, Rodríguez V, Máttar S, Arrieta G. Leptospirosis in pigs, dogs, rodents, humans, and water in an area of the Colombian tropics. *Trop Anim Health Prod.* 2014;46(2):427–32.
33. Vanasco NB, Schmeling MF, Lottersberger J, Costa F, Ko AI, Tarabla HD. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). *Acta Trop.* 2008;107(3):255–8.
34. Meny P, Menéndez C, Ashfield N, Quintero J, Rios C, Iglesias T, et al. Seroprevalence of leptospirosis in human groups at risk due to environmental, labor or social conditions. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2019;51(4):324–33. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754119300069>
35. Pelissari DM, Maia-Elkhoury ANS, Arsky M de LNS, Nunes ML. Revisão sistemática dos fatores associados à leptospirose no Brasil, 2000-2009. Vol. 20, *Epidemiologia e Serviços de Saúde.* 2011. p. 565–74.
36. Barcellos C, Lammerhirt CB, Almeida MAB de, Santos E dos. Distribuição espacial da leptospirose no Rio Grande do Sul, Brasil: recuperando a ecologia dos estudos ecológicos TT - Spatial distribution of leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: recovering the ecology of ecological studies. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2003;19(5):1283–92. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000500007
37. Reducing the Global Burden of Leptospirosis What can you do to support the global action against leptospirosis , its prevention and control ? 2009;
38. Carreño LA, Salas D, Beltrán KB. Prevalencia de leptospirosis en colombia: Revisión sistemática de literatura. *Revista de Salud Publica.* 2017;19(2):204–9.
39. Góngora A, Parra JL, Aponte LH, Gómez LA. Seroprevalencia de *Leptospira* spp. en Grupos de Población de Villavicencio, Colombia. *Revista de Salud Publica.* 2008;10(2):269–78.

40. Nicolino RR, Lopes LB, Rodrigues RO, Teixeira JFB, Haddad JPA. Prevalence and spatial analysis of antileptospiral agglutinins in dairy cattle - microregion of Sete Lagoas, Minas Gerais, 2009/2010. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2014;66(3):648–54.
41. Marteli AN, Genro LV, Diament D, Guasselli LA. Análise espacial da leptospirose no Brasil. *Saúde em Debate.* 2020;44(126):805–17.
42. Allan KJ, Biggs HM, Halliday JEB, Kazwala RR, Maro VP, Cleaveland 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* [Internet]. 2015;9(9):e0003899–e0003899. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569256/?tool=pubmed>
43. Lau CL. Human Leptospirosis in Oceania. *Neglected Tropical Diseases.* 2016;
44. Machang RSÖ, Mgode GF, Assenga J, Mhamphi G, Weetjens B. Serological and molecular characterization of leptospira serovar Kenya from captive African giant pouched rats (*Cricetomys gambianus*) from Morogoro Tanzania. 2020;41(2004):117–21.

Tabela 1. Estudos realizados com seres humanos e suas prevalências, 1930-2017.

Autores	Ano	Ambiente	Tipo de estudo	País	Total de humanos (N)	T. prevalência	IC (95%)
Agudelo-Florez, P., Restrepo-Jaramillo, B. N. and Arboleda-Naranjo, M.	2007	Rural	Transversal	Colômbia	582	13%	0,10 - 0,15
Alarcon-Villaverde, J. O., Romani-Romani, F., Tejada, R. A., et al	2014	Rural	Transversal	Peru	260	65%	0,59 -0,70
Andrade, J. and Brandao, A. P.	1987	N especificado	Serie de casos	Brasil	884	76%	0,73 -0,79
Bigler, W. J., Collins, T. E., Nichols, J. B., et al	1970	Urbano	Transversal	EUA	6066	1%	0,01 - 0,02
Calderon, A., Rodriguez, V., Mattar, S. et al	2014	Rural	Transversal	Colômbia	62	76%	0,64 - 0,85
Cruz, M. L., Andrade, J. and Pereira, M. M.	1994	Urbano	Transversal	Brasil	188	28%	0,22 - 0,34
Cumberland, P., Everard, C. O., Wheeler, J. G. and Levett, P. N.	2002	Urbano	Coorte	Barbados	638	50,0%	0,46 - 0,54
de Almeida, L. P., Martins, L. F., Brod, C. S. and Germano, P. M.	1994	N especificado	Transversal	Brasil	386	10,0%	0,08 - 0,14
de Souza, A. I., Nogueira, J. M. and Pereira, M. M.	2007	N especificado	Transversal	Brasil	439	12%	0,10 - 0,16
Everard, C. O., Maude, G. H. and Hayes, R. J.	1990	Rural/ Urbano	Coorte	Barbados	576	18%	0,15 - 0,22

Everard, C. O., Maude, G. H. and Hayes, R. J.	1990	Rural/ Urbano	Coorte	Trinidad e Tobago	524	22%	0,18 - 0,26
Goncalves, D. D., Benitez, A., Lopes-Mori, F. M., Alves, L. A., Freire, R. et al	2013	Rural	Transversal	Brasil	207	12%	0,08 - 0,17
Herrmann-Storck, C., Saint-Louis, M., Foucand, T., Lamaury, I., et al	2010	Urbano	Serie de casos	Guadalupe	168	24%	0,18 - 0,31
Jackson, L. A., Kaufmann, A. F., Adams, W. G., et al	1993	Rural	Coorte	EUA	55	67%	0,30 - 0,90
Jacob, P., Schmeling, M. F., Chiani, Y. T., Landolt, N. Y., et al	2015	N especificado	Transversal	Argentina	430	26%	0,22 - 0,30
Jimenez-Coello, M., Vado-Solis, I., Cardenas-Marrufo, M. F., et al	2011	Rural/urbano	Transversal	México	204	50,0%	0,44 - 0,56
Katz, A. R., Buchholz, A. E., Hinson, K., Park, et al	2011	Rural/urbano	Caso controle	EUA	345	57%	0,52 - 0,62
Ko, A. I., Galvao Reis, M., Ribeiro Dourado, C. M., et al	1999	N especificado	Coorte	Brasil	326	59%	0,54 - 0,64
Langoni, H., de Souza, L. C., da Silva, A. V., et al	1999	Rural	Coorte	Brasil	120	13%	0,08 - 0,20
Lettieri, C., Moon, J., Hickey, P., et al	2004	N especificado	Transversal	Havaí, EUA	500	1%	0,01 - 0,03

Levesque, B., De Serres, G., Higgins, R., et al	1995	Rural	Transversal	Canadá	165	9%	0,06 - 0,14
Lugo-Chavez, B. L., Velasco-Rodriguez, L. C., et al	2015	N especificado	Coorte	México	80	61%	0,45 - 0,75
Maciel, E. A., de Carvalho, A. L., Nascimento, S. F., et al	2008	Urbano	Coorte/caso controle	Brasil	269	12%	0,09 - 0,16
Navarrete-Espinosa, J., Acevedo-Vales, J. et al	2006	Urbano	Transversal	México	500	4%	0,03 - 0,06
Oliveira, M. A. A., Leal, E. A., Correia, M. A., et al	2017	Urbano	Transversal	Brasil	946	44%	0,41 - 0,48
Padmanabha, H., Hidalgo, M., Valbuena, G., et al	2008	Rural/urbano	Transversal	Colômbia	650	36%	0,32 - 0,39
Paz-Soldan, S. V., Dianderas, M. T. and Windsor, R. S.	1991	Rural	Caso controle/transversal	Peru	14	29%	0,12 - 0,55
Platts-Mills, J. A., LaRochelle, P., Campos, K., et al	2011	N especificado	Coorte/transversal	Peru	250	1%	0,00 - 0,03
Rivera-Benitez, J. F., Rosas-Estrada, K., et al	2014	N especificado	Coorte	México	85	39%	0,29 - 0,49
Rodriguez Gonzalez, I., Fernandez Molina, C., Obregon, A. et al	2007	N especificado	Transversal	Cuba	293	28%	0,23 - 0,33
Sanders, E. J., Rigau-Perez, J. G., Smits, H. L., et al	1999	N especificado	Transversal	Porto Rico	72	28%	0,19 - 0,39

Stern, E. J., Galloway, R., Shadomy, S. V., et al	2010	Rural	Caso controle	EUA	44	45%	0,29 - 0,62
Vado-Solis, I., Cardenas-Marrufo, M. F., et al	2002	Rural/Urbano	Transversal	México	400	14%	0,11 - 0,18
Vanasco, N. B., Sequeira, G., Dalla Fontana, M. L., et al	2000	Urbano	Transversal	Argentina	32	38%	0,23 - 0,55
Whitney, E. A., Ailes, E., Myers, L. M., Saliki, J. T. and Berkelman, R. L.	2009	N especificado	Transversal	Havaí, EUA	511	3%	0,01 - 0,04
Aguiar, D. M., Cavalcante, G. T., Camargo, L. M. A., et al	2007	Urbano	Transversal	Brasil	276	10,0%	0,07 - 0,14
Lacerda, H. G., Monteiro, G. R., Oliveira, C. C. G., et al	2008	Rural	Transversal	Brasil	320	20,0%	0,12 - 0,31
Matthias, M. A., Ricaldi, J. N., Cespedes, M., et al	2008	Rural/Urbano	Transversal	Peru	881	4%	0,01 - 0,15
Romero, P. M., Astudillo, H. M., Sanchez, V. J., et al	2011	Urbano	Transversal	Colômbia	20	25%	0,11 - 0,47
Sakata, E. E., Yasuda, P. H., Romero, E. C., et al	1992	Urbano	Transversal	Brasil	182	13%	0,09 - 0,18
Escandón-Vargas, K., Osorio, L., Astudillo-Hernández, M.	2017	Urbano	Transversal	Colômbia	353	13%	0,09 - 0,16
Gonçalves, D. D., Teles, P. S., Dos	2006	Urbano	Transversal	Brasil	150	4%	0,02 - 0,08

Reis, C. R., Lopes, et al							
Romero, M. H., Sánchez, J. A., Hayek, L. C.	2010	Urbano	Transversal	Colômbia	850	21%	0,19 - 0,24
Silva, L. A., Lima, K. M. S., Fernandes, O. C. C., et al.	2016	Urbano	Transversal	Brasil	1000	4%	0,03 - 0,06
Agudelo-FIÚrez, P., Arboleda-Naranjo, M., Restrepo-Jaramillo, B. N.	2007	N especificado	Transversal	Colômbia	582	97%	0,90 - 0,99
Alarcón-Villaverde, J. O., Romani-Romani, F., Tejada, R. A., et al	2014	Rural	Transversal	Peru	260	65%	0,59 - 0,70
Cardenas-Marrufo, M., Vado-Solis, I., et al	2016	N especificado	Transversal	México	81	14%	0,08 - 0,23
Céspedes, M., Tapia, R., Balda, L., et al	2009	Rural/urbano	Transversal	Peru	77	23%	0,15 - 0,34
Escobar G, D. F., Tibaquirá C, L. E., Sandoval M, L. et al	2013	Rural/urbano	Transversal	Colômbia	243	20,0%	0,15 - 0,25
Macías-Herrera, J. C., Romero-Vivas, C., Falconar, A. K. I., et al	2005	Rural/urbano	Transversal	Colômbia	970	10,0%	0,08 - 0,12
Ortiz Ortega, D., Navarrete Rodríguez, J., Pinto I, C. J.	2009	Urbano	Transversal	Colômbia	1307	13%	0,11 - 0,15
Pedraza, A. M., Salamanca, E. E., Ramírez, R. n. Y., et al	2012	N especificado	Transversal	Colômbia	82	35%	0,25 - 0,46

Romero, M. H., Sánchez, J. A., Hayek, L. C.	2010	N especificado	Transversal	Colômbia	850	6%	0,05 - 0,08
Vanasco, N. B., Fusco, S., Zanuttini, J. C., Manattini, S., et al	2000	Urbano	Transversal/vigilância	Argentina	32	27%	0,22 - 0,32
Adesiyun, A. A., Baboolal, S., Suepaul, S., Dookeran, S., Stewart-Johnson, A.	2011	Rural	Transversal	Caribe	3455	38%	0,23 - 0,55
Ramírez-Ramírez, M. M., León- Castañeda, O. M., Rodríguez-Morales, A. J.	2015	Urbano	Transversal	Colômbia	264	98%	0,93 - 0,99
Pereira, M. M. and Andrade, J.	1990	Urbano	Transversal	Brasil	259	8%	0,06 - 0,12
Sanchez, R. G. P., Lopez, J. A., Pereira, M. M., Naranjo, M. A. and Agudelo-Florez, P.	2016	Rural/Urbano	Transversal	Colômbia	9	10,0%	0,07 - 0,15
Aycardi, E. R., Myers, D. M. and Torres, B.	1979	Rural/Urbano	Transversal	Brasil	163	7%	0,04 - 0,12
Ochoa, J. E., Sánchez, A., Ruiz, I.	2000	Urbano	Transversal	Colômbia		17%	0,11 - 0,27
Sebek, Z., Sixl, W., Valova, M., et al	1989	Urbano	Transversal	Brasil	984	17%	0,15 - 0,20
Gallego Beltrán, J. F., Ortiz Ortega, D., Cortés Muñoz, M. S., et al	2008	Urbano	Transversal	Colômbia	36	50,0%	0,34 - 0,66

Quitín, H., Parra, J., Gallego, J. F., et al	2009	N especificado	Transversal	Colômbia	72	26%	0,18 - 0,38
---	------	----------------	-------------	----------	----	-----	-------------

Figura 1. Avaliação de qualidade dos artigos analisados de 1930-2017, segundo critérios Munn, 2014.

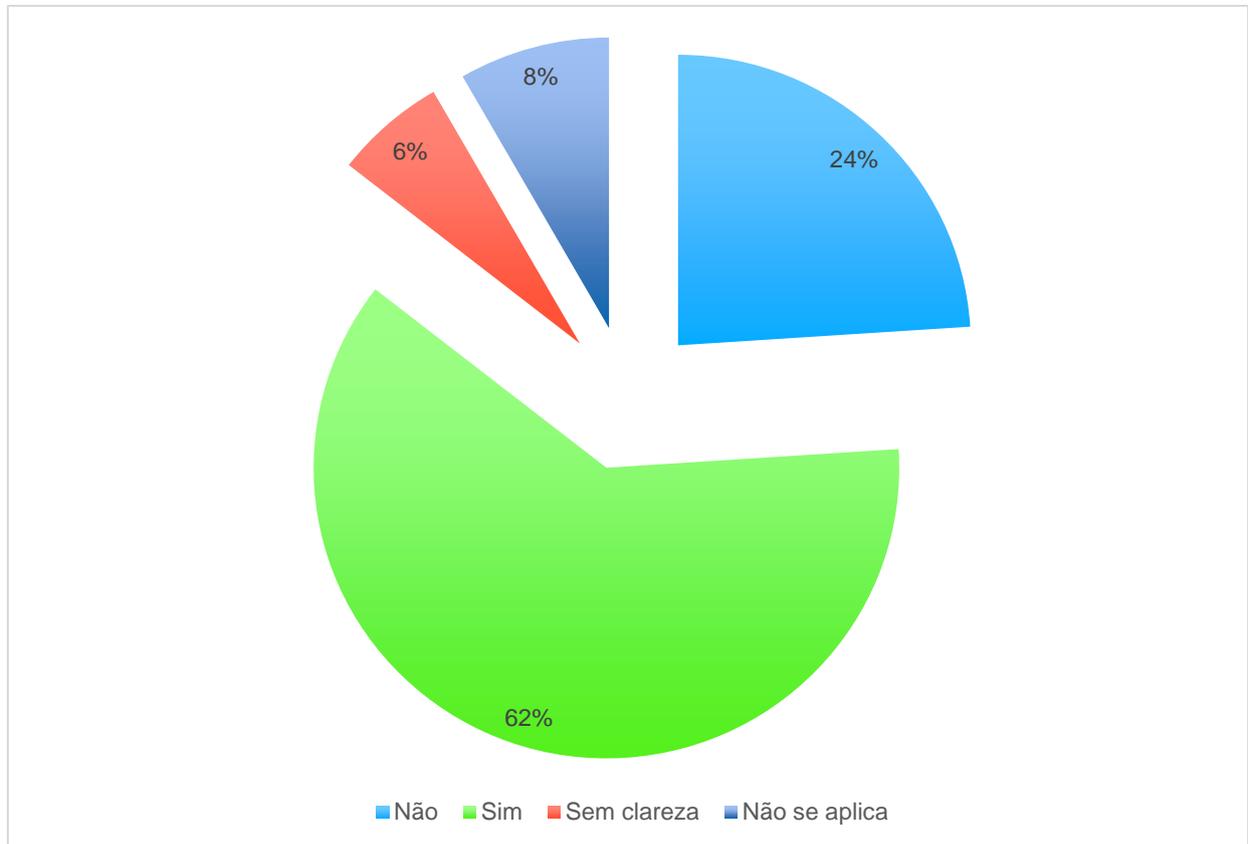


Figura 2. Boxplot das prevalências dos artigos nas Américas de 1930-2017.

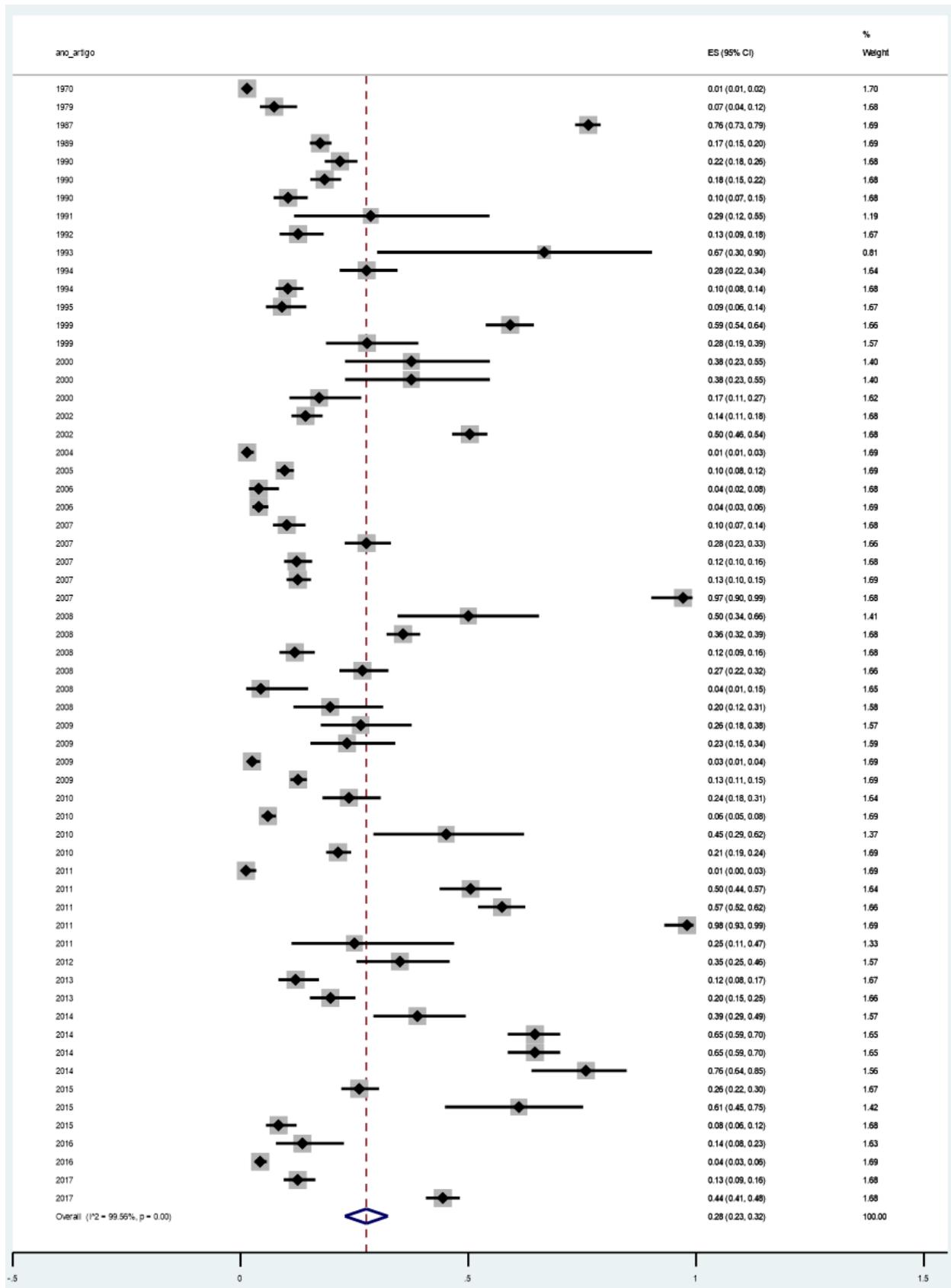


Tabela 2. Características dos artigos quanto às regiões das Américas e ambiente de estudo de 1930 a 2017.

AMERICAS					
	N	P (IC 95%)	Peso	χ^2	I2(%)
Sul	42	26% (0.20 - 0.32)	66.48	5834.66	99.31%
Central	9	31% (0.09 - 0.53)	15.00	4370.53	99.82%
Norte	11	28% (0.21 - 0.34)	16.85	843.48	98.81%
AMBIENTE					
		P (IC 95%)	Peso	χ^2	I2 (%)
Rural	11	45% (0.19 - 0.71)	16.54	2608.01	99.62%
Urbano	22	19% (0.14 - 0.24)	35.69	1858.73	98.87%
Urbano / Rural	12	24% (0.16 - 0.32)	19.95	535.45	97.95%
Não especificado	17	31% (0.19 - 0.42)	27.82	5171.34	99.69%

Figura 3. Mapa temático das prevalências de Leptospiras nas Américas 1930-2017.



Tabela 3. Distribuição geográfica das prevalências de Leptospirose nas Américas de 1930 a 2017.

País	N (artigos)	Prevalência (IC 95%)	Peso	I2 (%)
Colômbia	17	29% (0.19 - 0.38)	27.55	99.27%
Peru	6	31% (0.03 - 0.59)	9.43	99.41%
EUA	4	41% (0.02 - 0.81)	5.55	99.37%
Brasil	16	21% (0.10 - 0.32)	26.73	99.41%
Barbados	2	32% (0.30 - 0.35)	3.36	-
Trinidad e Tobago	1	22% (0.18 - 0.26)	1.68	-
Guadalupe	1	24% (0.18 - 0.31)	1.64	-
Argentina	3	30% (0.22 - 0.39)	4.47	-
México	6	29% (0.15 - 0.44)	9.63	98.05%
Havaí, EUA	2	2% (0.01 - 0.03)	3.39	-
Canadá	1	9% (0.06 - 0.14)	1.67	-
Cuba	1	28% (0.23 - 0.33)	1.66	-
Porto Rico	1	28% (0.19 - 0.39)	1.57	-
Republica Dominicana	0	-	-	-
Caribe	1	98% (0.93 - 0.99)	1.69	-
Costa Rica	0			

Tabela 4. Distribuição das prevalências dos sorovares de *Leptospira* nos artigos analisados de 1930 a 2017.

Sorovar	N (%)	Prevalencia (IC 95%)	χ^2	df	i2	P- valor
Autumnalis	18(23%)	1% (0.01-0.02)	221.08	17	92.31%	0.00
Tarassovi	15(19%)	2% (0.01-0.03)	159.95	13	91.87%	0.00
Canicola	35(45%)	1%(0.01-0.02)	226.76	34	85.01%	0.00
Grippotypo	26(33%)	2%(0.01-0.03)	388.73	25	93.57%	0.00
Bratislava	25(32%)	3%(0.02-0.04)	333.21	24	92.80%	0.00
Icterohaemorrhagiae	43(55%)	10% (0.08-0.11)	3638.09	41	98.87%	0.00
Australis	20(26%)	4% (0.03-0.05)	268.67	19	92.93%	0.00
Pomona	28(36%)	2%(0.01-0.02)	228.67	27	88.19%	0.00
Wolfii	6(8%)	2%(0.01-0.04)	61.19	5	93.46%	0.00
Copenhageni	18(23%)	7%(0.05-0.09)	744.13	17	97.72%	0.00
Hardjo	24(31%)	3%(0.02-0.04)	336.32	23	93.16%	0.00
Ballum	11(14%)	2%(0.01-0.03)	53.71	10	81.38%	0.00
Shermani	8(10%)	1%(0.0-0.01)	13.44	6	55.37%	0.04
Hebdomadis	5(6%)	1%(0.0-0.01)	33.85	3	91.14%	0.00
Pyrogenes	20 (26%)	1%(0.0-0.01)	77.46	15	80.64%	0.00
Bataviae	12 (16%)	2%(0.01-0.03)	114.82	10	91.29%	
Sejroe	7 (9%)	1%(0.0-0.01)	16.46	5	69.63%	0.01
Panama	12 (16%)	2%(0.01-0.03)	124.79	11	91.19%	0.00
Butembo	0	0	-	-	-	-
javanica	10 (13%)	1%(0.0-0.01)	44.52	9	79.79%	0.00
Whitcombi	0	0	-	-	-	-
Cinoptery	15 (20%)	2%(0.01-0.02)	66.35	13	80.41%	0.00
Louisiana	1 (1%)	2%(0.01-0.09)	?	?	?	0.31
Andamana	3 (4%)	1%(0.0-0.01)	?	?	?	0.02
Georgia	4 (5%)	2%(0.01-0.04)	16.74	3	82.08%	0.03
Calledoni	2 (3%)	2%(0.01-0.03)	?	?	?	0.00
Sentot	2 (3%)	0	?	?	?	0.32

Patoc	6(7%)	7%(0.05-0.09)	327.22	5	98.47%	0.00
Mini	3(3%)	2%(0.01-0.03)	4.74	2	57.78%	0.00
Rufino	0	0	-	-	-	-
Saramanga	2 (3%)	0	?	?	?	0.25
Djasiman	7(9%)	3%(0.01-0.05)	43.22	6	86.12%	0.00
Varillal	4 (5%)	0	0.00	2	0.00%	0.08
Borincana	3 (4%)	1%(0.0-0.02)	0.93	2	0.00%	0.02
Fortbragg	4 (5%)	2%(0.07-0.33)	289.74	3	98.96%	0.00
Castellonis	7	2%(0.01-0.03)	31.57	6	81%	0.00
Mankarso	3	27%(0.18-0.37)	4.52	2	55.77%	0.00
Hardjoprajtmo	2 (3%)	1%(0.0-0.02)	?	?	?	0.00

7.Artigo 3: Influência das mudanças climáticas no potencial de transmissão da Leptospirose nas Américas: Um estudo com abordagem de modelos de Nicho ecológico.

¹Browne, Ericka S.; ²Callefe, João; ^{1,3}Neves, Fábio; ⁴ Sobral- Souza, Thadeu; ⁵ Bosco, Nicolas ; ¹ Mogaji, Hammed; ¹ Costa, Federico.

¹Instituto da Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Rua Basílio da Gama, 316, Canela, CEP 40110-040, Salvador, Bahia, Brasil

² Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" - UNESP, Campus Botucatu, São Paulo, Brasil.

³ Instituto de biologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil.

⁴ Departamento de Botânica e Ecologia da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

⁵ Programa de pós-graduação em Ecologia e conservação da biodiversidade, Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

RESUMO

A leptospirose é uma doença zoonótica e negligenciada de elevada incidência em regiões tropicais e subtropicais. O ciclo epidemiológico é diverso envolvendo diferentes animais reservatórios e uma grande variedade de sorovares, que interagem diretamente com o meio ambiente. Apesar da importância ambiental para a leptospirose ainda não há muitos estudos que relacionem as mudanças climáticas globais e a transmissão das leptospiras. Dessa forma, é de essencial importância conhecer a distribuição geográfica de sorovares e seus nichos ecológicos, pois possibilitará o emprego de estratégias de controle e prevenção mais eficientes. Sendo assim, este artigo tem como objetivo investigar o a distribuição geográfica atual e o impacto de diferentes cenários de mudanças climáticas na distribuição geográfica potencial de sorovares patogênicos de leptospiras circulantes nas Américas. Informações relacionadas aos sorovares incluindo localização e reservatório foram extraídas de artigos identificados através de uma revisão sistemática. Variáveis ambientais foram utilizadas como preditoras na modelagem de nicho ecológico-BIO1 (Temperatura Média Anual), BIO3 (Isotérmica (BIO2/BIO7) ($\times 100$)), BIO5 (Temperatura máxima do mês mais quente), BIO10 (Temperatura média do trimestre mais quente) e BIO17 (Precipitação do trimestre mais seco). As análises foram baseadas na escala de transmissão da leptospirose no tempo e no espaço, considerando sorovares patogênicos, tendo em vista os cenários RCP 4.5 e 8.5 (Representative Concentration Pathways 4.5 e 8.5), para os anos de 2050 e 2070. Os resultados apontam para um potencial conservação de transmissão de leptospirose em cenários de mudanças climáticas globais, principalmente na América central e sul. E, finalmente, acredita-se que a partir dos achados encontrados, será possível mitigar ações de conservação ambiental com a finalidade de controlar e reduzir as consequências das mudanças de temperatura futuras, que são variáveis importantes para a transmissão da leptospirose.

Palavras-chave: Nicho ecológico; Leptospira; meio ambiente; espaço geográfico; mudança climática.

INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma doença negligenciada e de distribuição global, mas com elevada incidência em regiões de clima tropical e subtropical, que pode alcançar 2.11 por 100.000 habitantes, e responsável por 38% dos casos humanos nas regiões das Américas (1,2), possuindo alta taxa de letalidade podendo ser superior a 10% (1). E, estima-se que até o ano de 2025, aconteça um aumento do número de casos de leptospirose proveniente do aumento da pobreza (3,4) e maior ocorrência de chuvas torrenciais e alagamentos, resultantes de mudanças climáticas provocadas pelo efeito estufa(5–7).

O ciclo epidemiológico da leptospirose é diverso, envolvendo mecanismos de transmissão entre reservatórios animais, o meio ambiente e a *Leptospira* (3–5). A transmissão para humanos acontece a partir da presença deste patógeno no meio ambiente, pela excreção urinária de animais reservatórios (incluindo roedores, bovinos, equinos, suínos, guaxinim, leão marinho, cobra etc.) e do contato direto ou indireto, com pele lesionada ou mucosa(8,9).

O ambiente possui um papel chave no ciclo da leptospirose determinando as condições dos animais reservatórios, mas também a sobrevivência da bactéria fora deles. *Leptospira* é uma bactéria espiroqueta que possui algumas características importantes como dependência de algumas variáveis ambientais, como umidade, temperatura (28 a 30°C), precipitação e tipo de solo (ricos em vitamina B1 e B12, ácidos graxos de cadeia longa e sais de amônio) e pH (7,2 a 7,4), para sua sobrevivência no meio ambiente (9–13). Sabe-se que, esses elementos, quando em condições ótimas, compõem o nicho ecológico dos sorovares, aumentando a possibilidade de transmissão para os reservatórios, visto que, a bactéria permanecerá mais tempo no ambiente(10,11).

Existem, atualmente, 64 espécies de leptospiros conhecidas. A classificação de espécies é realizada com base em genoma e variabilidade do LPS. As leptospiros também são classificadas em sorovares, dos quais existem mais de 260 (12), que são: saprófitos, intermediários e patogênicos(12,13). Essas últimas são responsáveis por casos da doença em humanos. Os principais sorovares que relacionados a casos humanos são o Icterohaemorrhagiae e Pomona(8,14,15). As espécies de leptospiros tem características diversas quando estão em contato com o ambiente. As saprófitas crescem rapidamente no

ambiente e comumente são encontradas no solo e em coleções de água(16,17). As espécies patogênicas como a *L. interrogans* são principalmente encontradas em água e plantações de arroz, e no solo podem sobreviver por vários meses(11,18).

Os animais domésticos e silvestres podem carrear vários sorovares de *Leptospira* diferentes de forma concomitante. Contudo, muitos estudos apontam para uma especificidade reservatório- leptospiras, mas ainda não se sabe muito bem o motivo e como isso ocorre. Os animais domésticos possuem uma importância epidemiológica no ciclo da leptospirose, já que estão em convivência próxima com humanos. Nos cachorros foram identificados sorovares patogênicos como: Canicola, Icterohaemorrhagiae e Copenhageni. Em porcos: Icterohaemorrhagiae, Pomona e Tarassovi. Em vacas: Hardjo, Tarasovi e Wolffi. Em ratos: Icterohaemorrhagiae e Copenhageni. Nos animais silvestres a variedade e diversidade de sorovares é observada, sendo identificados: Andamana, Australis, Autumnalis, Ballum, Bratislava, Brasiliensis, Butembo, Canicola, Castellonis, Copenhageni, Fluminense, Georgia, Grippytyhosa, Hardjo, Hebdomadis, Hurtsbridge, Icterohaemorrhagiae, Javanica, Varillal, Pomona, Pyrogens, Ranarum, Sarmin, Shermani and Wolfii(19). Esses sorovares também podem estar presentes em outros animais domésticos e silvestres, o que torna importante o papel de outros reservatórios no ciclo das leptospiras, principalmente na sua transmissão para os humanos(20).

Para compreender a distribuição do risco de transmissão aos humanos é necessário entender as condições favoráveis para os animais reservatórios e ambientes que permitam a sobrevivência da bactéria. Entende-se como nicho ecológico, a soma de todos os fatores ambientais agindo sobre o organismo, sejam eles considerados como variáveis dinâmicas e não dinâmicas (7–9). As variáveis dinâmicas são aquelas onde o ambiente sofre alguma modificação com a presença da espécie, por exemplo vegetação, enquanto as não dinâmicas, são aquelas que não podem ser modificadas ou consumidas pela espécie, como, por exemplo o clima (21). Estudos de nicho ecológico vem sendo realizados com bactérias, vírus e protozoário, como vírus Vaccinia (22), protozoário *Trypanosoma cruzi* (23) e *Lutzomyia cruzi* (24) e H5N1(25). Contudo, percebe-se que existem poucos estudos sobre os nichos ecológicos de *Leptospira*(26). Contudo, os estudos existentes têm mostrado associação geológicas, geográficas e ambientais com a maior transmissão de leptospirose(27,28).

Além disso, mudanças climáticas possuem relevância na transmissão da leptospirose, visto que mudanças climáticas extremas, como ciclones e inundações, resultam em um aumento na incidência da doença, bem como na magnitude dos surtos de leptospirose(5). Neste contexto, compreender a distribuição geográfica de sorovares em seus diferentes nichos ecológicos é essencial para que as estratégias de prevenção sejam eficientes. Dessa forma, este artigo tem como objetivo investigar o nicho climático e o impacto de diferentes cenários de mudanças climáticas na distribuição geográfica potencial de sorovares patogênicos de leptospirosas circulantes nas Américas.

MÉTODOS

Fontes dos dados da distribuição de sorovares patogênicos de *Leptospira*

Para coleta e sistematização de dados geográficos de localização de sorovares e reservatórios animais domésticos foi utilizada uma base de dados de artigos (Embase, Bireme, Lilacs, Pubmed, Cochrane e web of Science) obtidos em uma revisão sistemática nas Américas entre 1930 e 2017, que utilizou o RedCap (Research Electronic Data Capture) para coleta e gerenciamento dos dados da pesquisa. Estes dados foram coletados como parte de uma publicação previa (29).

Para este estudo, adicionalmente os artigos foram novamente revisados para identificar as coordenadas geográficas de cada estudo, e identificou-se sete sorovares mais frequentes Bratislava, Pomona, Hardjo, Icterohaemorrhagiae, Wolffi, Canicola e Grippityphosa, sendo responsáveis 80% dos dados encontrados na literatura. Do total de pontos de ocorrências obtidos (838), após procedimentos de conferências e determinação de sorovares patogênicos (Bratislava, Pomona, Hardjo, Icterohaemorrhagiae, Wolffi, Canicola e Grippityphosa), restaram 633, que foram utilizados para as modelagens do nicho ecológico.

Fonte de dados de variáveis ambientais para modelagem de nicho

Inicialmente foram utilizadas 19 variáveis bioclimáticas obtidas no WorldClim 2.0. Contudo, essas variáveis são derivadas da temperatura e precipitação, sendo, portanto,

correlacionadas. Para diminuir a correlação das variáveis, e construir os melhores modelos de nicho ecológico nós utilizamos a análise fatorial(30). Após a remoção de colinearidade entre as variáveis foram selecionadas cinco variáveis ambientais: BIO1, BIO3, BIO5, BIO10 e BIO17. Essas mesmas variáveis foram selecionadas para os cenários futuros considerando também as características epidemiológicas da *Leptospira* que foram importantes para a caracterização do nicho ecológico da Leptospirose. Assim foram incluídas as seguintes variáveis bioclimáticas:

BIO1 = Annual Mean Temperature

BIO3 = Mean Diurnal Range (Mean of monthly (max temp - min temp))

BIO5 = Max Temperature of Warmest Month

BIO10 = Mean Temperature of Warmest Quarter

BIO17 = Precipitation of Driest Quarter

Modelagem do nicho ecológico

A análise foi realizada utilizando-se Modelagem de Nicho Ecológico (MNE)(5,10,11), que é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar e prever a distribuição de espécies, em diferentes cenários climáticos e temporais, impactos da mudança climática. Esse modelo é importante no contexto dessa pesquisa, pois, possibilita conhecer a distribuição potencial das leptospirosas patogênicas nas Américas e os efeitos das mudanças climáticas futuras sobre o risco da doença.

Para inferir o padrão de distribuição das leptospirosas foram utilizados cinco algoritmos matemáticos, que em conjunto aumentam a confiabilidade dos modelos(31), I) Bioclim, II) Distância de Gower, III) RandomForest, IV) Maxent e V) SVM (Support Vector Machine). Os bancos de dados de ocorrência foram subdivididos em 2 grupos (treino e teste), que continham, respectivamente, 75% e 25% das ocorrências. Como o grupo de treino e teste não são independentes foram construídas 10 réplicas para cada algoritmo, resultando em um total de 250 modelos (5 algoritmos x 10 réplicas x 5 cenários temporais), seguindo o critério de bootstrap(32). Todos os modelos foram construídos no cenário ambiental do presente e projetados para os cenários futuros.

Para avaliar os modelos construídos foram calculados os valores de TSS (True Skill Statistics)(33). Como o valor de TSS é dependente do threshold, foram calculados os

valores de máxima sensibilidade e especificidade para cada modelo, seguindo as recomendações de Liu et al. (2011)(34).

Os modelos MaxEnt identificam os fatores ambientais que afetam a distribuição das espécies com base nas características ideais de habitat de duas espécies e a distribuição no futuro(35,36) . Esses modelos, além de temperatura e precipitação levam em consideração a emissão de gases de efeito estufa (CO₂). Para a predição do impacto de mudanças climáticas no ano de 2050, foram considerados os cenários: RCP4.5, por ser o cenário mais realista, e o RCP8.5, por ser o mais pessimista. No cenário otimista (RCP4.5), assume-se a adoção, a nível global, de políticas de mitigação de emissão de gases causadores do efeito estufa. No cenário pessimista (RCP8.5), assume-se que a população não adotará estratégias para a redução das emissões dos gases causadores do efeito estufa e que estas continuarão crescentes.

Neste estudo, o modelo MaxEnt foi usado para prever a distribuição geográfica potencial das leptospiros no futuro (2050 e 2070) sob dois cenários de emissão de gases de efeito estufa (RCP4.5 e RCP8.5). Por fim, para cada cenário temporal foi utilizado a técnica de ensemble(31,37) como forma de combinar todos os mapas construídos em um mapa por cenário temporal. Para a criação dos mapas usou-se QGIS 3.8 e software R para a modelagem estatística.

RESULTADOS

A partir dos dados de ocorrência geográfica dos sorovares patogênicos da leptospirose, foi possível verificar apresenta uma distribuição ampla na América Central e do Sul. Os modelos apresentados trouxeram contribuições importantes sobre o potencial de transmissão de leptospirose considerando as variações climáticas futuras.

O Cenário atual da distribuição geográfica de sorovares patogênicos nas Américas. A partir cenário geográfico atual de distribuição da leptospirose nas Américas, tendo em vista os efeitos climáticos, foi possível verificar que as espécies patogênicas apresentam uma distribuição ampla nos países de clima tropical e subtropical (Figura 1). Observa-se uma elevada distribuição de sorovares patogênicos na América do Sul (Argentina e

Nordeste brasileiro) e Central (Honduras, Caribe e México).

A Projeção climática para 2050 com cenário RCP 4.5 e RCP 8.5 MIROC-ESM apresentou alta adequabilidade na região central do Brasil. No cenário otimista (Figura 1B) as regiões do sudeste do Brasil e Argentina tem uma área um pouco maior de ocorrência potencial de Leptospiras quando comparado com o cenário pessimista RCP 8.5 (Figura 1B.1). Já o cenário pessimista apresentou uma área um pouco maior potencial de pontos de ocorrência de leptospiras no Sudeste do Brasil e litoral do Nordeste do Brasil (Figura 1B.1). E em ambos os cenários se observa um equilíbrio entre os cenários no Canadá e EUA.

Na Projeção climática para 2070 com cenário RCP 4.5 e RCP 8.5 CCSM4 apresentou pontos de ocorrência de leptospiras alta no litoral do nordeste, Argentina e América central. Além da faixa de alto potencial de transmissão (cor amarela) o cenário otimista (Figura 1C) apresentou menos áreas amareladas do que os outros modelos utilizados, principalmente no centro-oeste brasileiro. No cenário pessimista demonstrou menos áreas azuis no Nordeste e mais áreas amarelas e avermelhadas (Figura 1C.1).

As projeções representam uma estimativa climática preditiva quanto ao potencial de distribuição da leptospirose nas Américas. Dessa forma, pontua-se que a análise deve ser realizada com cautela quanto aos cenários apresentados. E, além disso, esses modelos de projeção climática não consideram mudanças das condições socioeconômicas, incluindo saneamento básico, e não estima a presença de potenciais reservatórios, o que poderia aumentar a estimativa do risco de transmissão de leptospirose(36). Contudo, apesar dessa limitação, percebe-se que existe uma adequabilidade alta desses modelos, demonstrando claramente a importância dessa projeção futura de leptospirose, mostrando que é uma doença latente e deve ser controlada.

DISCUSSÃO

As ações humanas sobre o ambiente causam conseqüentemente mudanças climáticas e ambientais que ameaçam a distribuição de espécies e influenciam diretamente na cadeia de transmissão de doenças infecciosas, como por exemplo, febre amarela, dengue e leptospirose(21,26) . Dessa forma, sabe-se que as mudanças climáticas globais têm efeitos

importantes sobre biodiversidade e processos ecossistêmicos. As mudanças no clima é um dos fatores essenciais para auxiliar na predição de modificações no ciclo epidemiológico de diversas doenças. Dessa forma, torna-se cada vez mais imprescindível prever os prováveis impactos causados pelas alterações de temperatura na transmissão da leptospirose e outras doenças de importância epidemiológica(5,38).

Estudos de variáveis ambientais ligados ao nicho ecológico de doenças infecciosas como dengue, chagas e leptospirose tem sido feito e seus principais resultados demonstram que mudanças de temperatura ocasionam alterações na distribuição geográfica das espécies, podendo influenciar na sua transmissão (21,23,24,39–42). A transmissão de doenças levando em consideração o espaço geográfico e tempo, pode ser atribuída à sobreposição de nichos ecológicos do vetor, hospedeiro e patógenos(25,43).

Na leptospirose, mudanças ambientais podem gerar aumento na sua diversidade de sorovares no meio ambiente ou diminuição, a depender das características dessa mudança, se forem favoráveis ou não para as leptospiras. Nessa perspectiva, sabe-se que elevação do índice pluviométrico podem aumentar a incidência de leptospirose, assim como mudanças na temperatura ambiental e, também da umidade e composição do solo(7,11,18,44).

O cenário preditivo de leptospirose dos anos de 2050 (Figura 1B), mostram uma tendência importante na distribuição geográfica da leptospirose, com modificações tanto no Brasil, quanto Argentina, Colômbia e Bolívia. Esses países, em vários estudos, apontam uma alta frequência de leptospirose e destacam a importância de políticas para controle da doença. Contudo, apesar disso, essas evidências não têm sido suficientes para diminuir o número de casos de leptospirose e, também para melhorar a criação de ações para prevenção dessa doença(15,45–50).

No cenário mais otimista de 2070 (Figura 1 C), observa-se que existe ainda uma polarização nas regiões nordeste e sudeste do Brasil. A perspectiva se mantém quase estável quanto a potencial distribuição de leptospirose nessas regiões. Isso pode ser avaliado a partir da urbanização desorganizada, ausência de condições de saneamento básico nestes contextos, por exemplo(3,51,52). Contudo, são variáveis que não foram analisadas nesse estudo, apesar de se ter evidências sobre seu papel no ciclo da

leptospirose.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A distribuição potencial dos sorovares de leptospirosas patogênicas indica a região nordeste brasileiro como região mais afetada, com relação à mudança de temperatura futura. Para a previsão do futuro de 2070 houve um equilíbrio da distribuição potencial da espécie no do Nordeste.

Além disso, observa-se que, ao comparar os modelos climáticos de 2050 e 2070, não haverá uma mudança substancial quanto ao potencial preditivo de transmissão de leptospirose nas Américas. Contudo, não podemos afirmar que isso não aconteça, pois o ciclo epidemiológico da leptospirose é complexa e não depende somente dos elementos climáticos.

Finalmente, espera-se que os achados encontrados possam contribuir com o conhecimento da leptospirose frente às mudanças climáticas futuras e que, a partir disso, ações de melhoria das políticas ambientais e de controle de leptospirose possam diminuir a prevalência de casos dessa doença em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

1. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):0–1.
2. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: A zoonotic disease of global importance. *Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(12):757–71.
3. Maciel EAP, de Carvalho ALF, Nascimento SF, de Matos RB, Gouveia EL, Reis MG, et al. Household transmission of leptospira infection in urban slum communities. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2008;2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000154>
4. Costa F, Ribeiro GS, Felzemburgh RDM, Santos N, Reis RB, Santos AC, et al. Influence of Household Rat Infestation on Leptospira Transmission in the Urban Slum Environment. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2014;8(12):e3338. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003338>

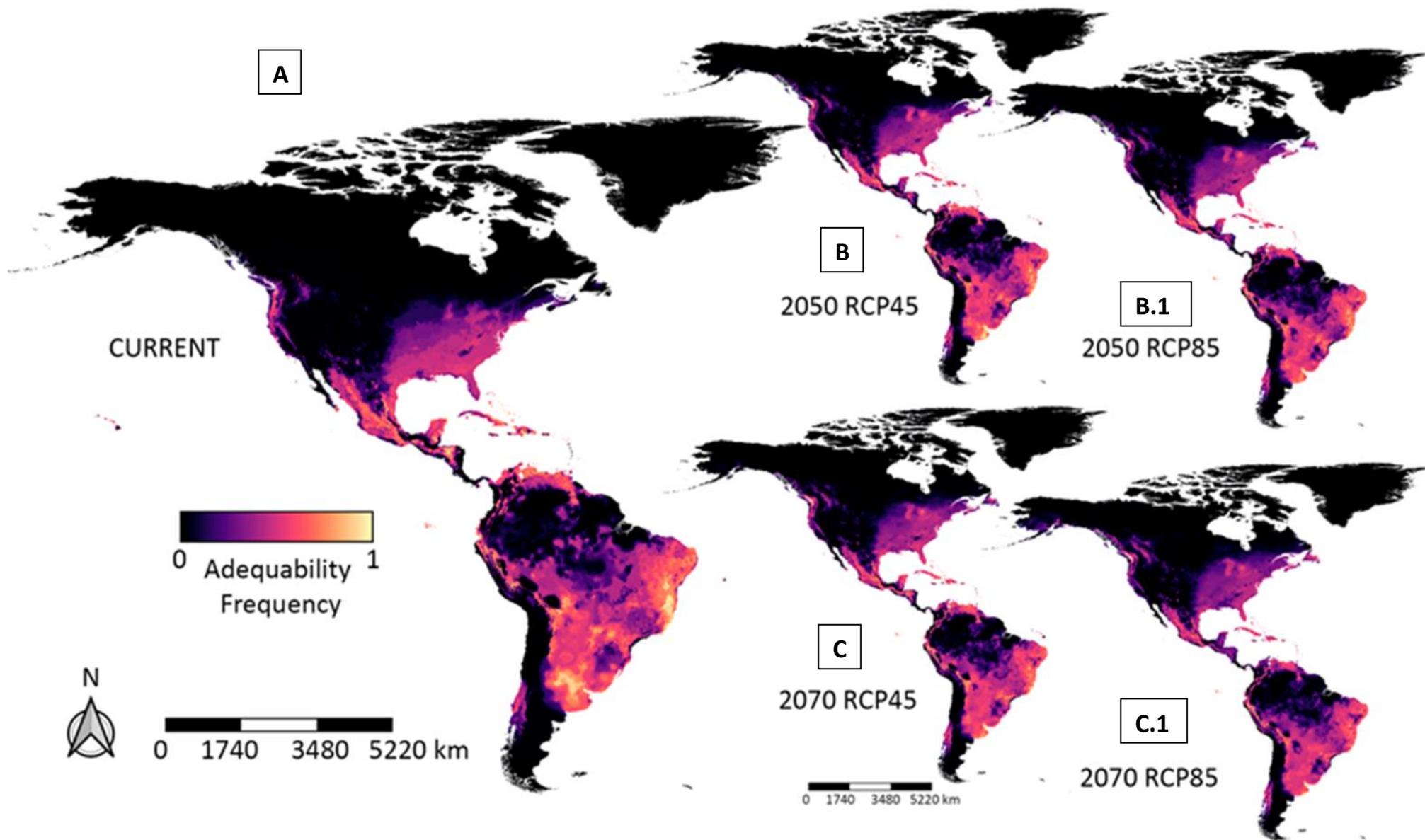
5. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: Fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg* [Internet]. 2010;104(10):631–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.07.002>
6. Bezirtzoglou C, Dekas K, Charvalos E. Climate changes, environment and infection: Facts, scenarios and growing awareness from the public health community within Europe. *Anaerobe* [Internet]. 2011;17(6):337–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.05.016>
7. Niceia Altoé de March M. Influence of Environmental Factors on Occurrence of Leptospirosis in Humans and Animals in Brazil-A Review. *Epidemiology International Journal*. 2022;6(3).
8. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes Infect*. 2000;2(10):1265–76.
9. Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect* [Internet]. 2013;43(1):1–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X12003198>
10. Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P. *Leptospira and leptospirosis*. Melbourne : MediSci. 1999. 272 pp.
11. Bierque E, Thibeaux R, Girault D, Soupé-Gilbert ME, Goarant C. A systematic review of *Leptospira* in water and soil environments. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jan 27;15(1):e0227055. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227055>
12. Vincent AT, Schiettekatte O, Id CG, Neela VK, Bernet E, Thibeaux R, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. 2019;
13. Mohammed H, Nozha C, Hakim K, Abdelaziz F, Rehia B. *Journal of Bacteriology and Parasitology* LEPTOSPIRA : Morphology , Classification and Pathogenesis. 2011;2(6):6–9.
14. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 2015;387:65–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442676/>
15. Vado-Solís I, Cárdenas-Marrufo MF, Jiménez-Delgadillo B, Alzina-López A, Laviada-Molina H, Suarez-Solís V, et al. Clinical-epidemiological study of leptospirosis in humans and reservoirs in Yucatán, México. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002;44(6):335–40.
16. Baca-Carrasco D, Olmos D, Barradas I. A mathematical model for human and animal leptospirosis. *J Biol Syst*. 2015;23(supp01):S55–65.
17. Ganoza CA, Matthias MA, Collins-Richards D, Brouwer KC, Cunningham CB, Segura ER, et al. Determining risk for severe leptospirosis by molecular analysis of environmental surface waters for pathogenic *Leptospira*. *PLoS Med* [Internet]. 3(8):e308–e308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1551915/?tool=pubmed>
18. Andre-Fontaine G, Aviat F, Thorin C. Waterborne Leptospirosis: Survival and Preservation of the Virulence of Pathogenic *Leptospira* spp. in Fresh Water. *Curr Microbiol*. 2015 Jul;71(1):136–42.
19. Petrakovsky J, Bianchi A, Fisun H, Nájera-Aguilar P, Pereira M. Animal Leptospirosis in Latin America and the Caribbean Countries: Reported Outbreaks and Literature Review (2002–2014).

- Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2014;11:10770–89. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/11/10/10770/>
20. Naze F, Cardinale E, Picardeau M, Michault A, Bourhy P. Similarities in *Leptospira* Serogroup and Species Distribution in Animals and Humans in the Indian Ocean Island of Mayotte. 2012;87(1):134–40.
 21. Peterson AT. Ecological Niches and Geographic Distributions. 2011.
 22. Quiner CA, Nakazawa Y. Ecological niche modeling to determine potential niche of *Vaccinia* virus: a case only study. Int J Health Geogr [Internet]. 2017;16(1):28. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12942-017-0100-1>
 23. Peterson AT, Sánchez-Cordero V, Beard C ben, Ramsey JM. Ecologic niche modeling and potential reservoirs for Chagas disease, Mexico. Emerg Infect Dis [Internet]. 2002 Jul;8(7):662–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095431>
 24. Oliveira EF, Galati EAB, Oliveira AG, Rangel EF, Carvalho BM. Ecological niche modelling and predicted geographic distribution of *Lutzomyia cruzi* , vector of *Leishmania infantum* in South America. PLoS Negl Trop Dis. 2018;7(12):1–16.
 25. Adhikari D, Chettri A, Barik SK. Modeling the ecology and distribution of highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the Indian subcontinent Modelling the ecology and distribution of highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the Indian subcontinent. Curr Sci. 2009;97(July):73–8.
 26. Zala D, Khan V, Sanghai AA, Dalai SK, Das VK. *Leptospira* in the different ecological niches of the tribal union territory of India. The Journal of Infection in Developing Countries [Internet]. 2018 Oct 31;12(10 SE-Original Articles). Available from: <https://jfdc.org/index.php/journal/article/view/10541>
 27. Jara M, Escobar LE, Rodrigues RO, Frias-De-Diego A, Sanhueza J, Machado G. Spatial distribution and spread potential of sixteen *Leptospira* serovars in a subtropical region of Brazil. Transbound Emerg Dis. 2019 Nov;66(6):2482–95.
 28. Barcellos C, Lammerhirt CB, Almeida MAB de, Santos E dos. Distribuição espacial da leptospirose no Rio Grande do Sul, Brasil: recuperando a ecologia dos estudos ecológicos TT - Spatial distribution of leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: recovering the ecology of ecological studies. Cad Saude Publica [Internet]. 2003;19(5):1283–92. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000500007
 29. BROWNE ES, CALLEFE JLR, JESUS ERS de, ZEPPELINI CG, CREMONESE C, COSTA F. A Systematic Review of the geographic distribution of pathogenic *Leptospira* serovars in the Americas, 1930-2017. An Acad Bras Cienc [Internet]. 2022 Sep 5 [cited 2023 Jan 29];94(3). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-376520220005000703&tlng=en
 30. Souza T, Lima-Ribeiro M, Solferini V. Biogeography of Neotropical Rainforests: past connections between Amazon and Atlantic Forest detected by ecological niche modeling. Evol Ecol. 2015 Jul 2;
 31. Zurell D, Franklin J, König C, Bouchet PJ, Dormann CF, Elith J, et al. A standard protocol for reporting species distribution models. Ecography [Internet]. 2020 Sep 1;43(9):1261–77. Available from: <https://doi.org/10.1111/ecog.04960>

32. Araújo M, Anderson R, Barbosa AM, Beale C, Dormann C, Early R, et al. Standards for distribution models in biodiversity assessments. *Sci Adv*. 2019 Jan 16;5:eaat4858.
33. ALLOUCHE O, TSOAR A, KADMON R. Assessing the accuracy of species distribution models: prevalence, kappa and the true skill statistic (TSS). *Journal of Applied Ecology* [Internet]. 2006 Dec 1;43(6):1223–32. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2664.2006.01214.x>
34. Liu C, Newell G, White M. On the selection of thresholds for predicting species occurrence with presence-only data. *Ecol Evol* [Internet]. 2016 Jan 1;6(1):337–48. Available from: <https://doi.org/10.1002/ece3.1878>
35. Li J, Chang H, Liu T, Zhang C. The potential geographical distribution of *Haloxylon* across Central Asia under climate change in the 21st century. *Agric For Meteorol* [Internet]. 2019;275:243–54. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168192319301984>
36. Dhewantara PW, Riandi MU, Wahono T. Effect of climate change on the geographical distribution of leptospirosis risk in western Java, Indonesia. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci*. 2022;1089(1):012074.
37. Araújo M, New M, Araújo MB, New M.. Ensemble forecasting of species distributions. *Trends Ecol Evol* 22: 42-47. *Trends Ecol Evol*. 2007 Feb 1;22:42–7.
38. Oliveira T v, Marinho DP, Costa Neto C, Kligerman DC. Climate variables, living conditions and the health of the population: leptospirosis in the city of Rio de Janeiro from 1996 to 2009. *Ciênc Saúde Colet* [Internet]. 2012;17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000600020>
39. Reed KD, Meece JK, Archer JR, Peterson AT. Ecologic Niche Modeling of *Blastomyces dermatitidis* in Wisconsin. *PLoS One* [Internet]. 2008 Apr 30;3(4):e2034. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002034>
40. Peterson AT. Ecological niche modelling and understanding the geography of disease transmission. 2007;43(3):393–400.
41. Lall C, Kumar KV, Raj RV, Vedhagiri K, Vijayachari P. Prevalence and Diversity of Leptospire in Different Ecological Niches of Urban and Rural Areas of South Andaman Island. *Microbes Environ* [Internet]. 2016/03/03. 2016;31(1):79–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936796>
42. Blackburn JK, McNyset KM, Curtis A, Hugh-Jones ME. Modeling the Geographic Distribution of *Bacillus anthracis*, the Causative Agent of Anthrax Disease, for the Contiguous United States using Predictive Ecologic Niche Modeling. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2007;77(6):1103–10. Available from: <https://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.2007.77.1103>
43. Li KS, Guan Y, Wang J, Smith GJD, Xu KM, Duan L, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature*. 2004 Jul;430(6996):209–13.
44. Smith CEG, Turner LH. The effect of pH on the survival of leptospire in water. *Bull World Health Organ*. 1961;24(1):35.
45. Orozco MM, Ceballos LA, de La Cruz Pino M, Gürtler RE. Local threats and potential infectious hazards to maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) in the southeastern Argentine Chaco. *Mammalia*. 2014;78(3):339–49.

46. Vanasco NB, Schmeling MF, Lottersberger J, Costa F, Ko AI, Tarabla HD. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). *Acta Trop.* 2008;107(3):255–8.
47. Carreño LA, Salas D, Beltrán KB. Prevalencia de leptospirosis en Colombia: Revisión sistemática de literatura. *Revista de Salud Publica.* 2017;19(2):204–9.
48. Góngora A, Parra JL, Aponte LH, Gómez LA. Seroprevalencia de *Leptospira* spp. en Grupos de Población de Villavicencio, Colombia. *Revista de Salud Publica.* 2008;10(2):269–78.
49. Leon LL, Garcia RC, Diaz CO, Valdez RB, Carmona GCA, Velazquez BLG. Prevalence of leptospirosis in dairy cattle from small rural production units in Toluca Valley, State of Mexico. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1149:292–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1428.002>
50. Allen SE, Ojkic D, Jardine CM. Prevalence of antibodies to *Leptospira* in wild mammals trapped on livestock farms in Ontario, Canada. *J Wildl Dis.* 2014 Jul;50(3):666–70.
51. Reis RB, Ribeiro GS, Felzemburgh RDM, Santana FS, Mohr S, Melendez AXTO, et al. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2008;2(4):e228–e228. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2292260/?tool=pubmed>
52. Hagan JE, Moraga P, Costa F, Capian N, Ribeiro GS, Wunder EA, et al. Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2016;10(1):e0004275–e0004275. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4714915/?tool=pubmed>

Figura 1. Mapa de adequabilidade do potencial de distribuição geográfica da leptospirose nos cenários RCP 4.5 e RCP 8.5 das Américas, modelo MIROC-ESM e CCSM4.



7. Referências

- ADHIKARI, D.; CHETTRI, A.; BARIK, S. K. Modeling the ecology and distribution of highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the Indian subcontinent Modelling the ecology and distribution of highly pathogenic avian influenza (H5N1) in the Indian subcontinent. **CURRENT SCIENCE**, [S. l.], v. 97, n. July, p. 73–78, 2009.
- ADLER, B.; LEVETT, Paul N.; PICARDEAU, M.; ELLIS, William A.; MURRAY, Gerald L.; HAAKE, David A. **Current topics in microbiology and immunology: Leptospira and leptospirosis**. [s.l: s.n.]. v. 387 DOI: 10.3109/08820137709055812.
- ADLER, Ben. Leptospira and Leptospirosis. [S. l.], v. 387, p. 251–272, 2015. DOI: 10.1007/978-3-662-45059-8.
- ADLER, Ben; DE LA PENA MOCTEZUMA, Alejandro. Leptospira and leptospirosis. **Veterinary microbiology**, Netherlands, v. 140, n. 3–4, p. 287–296, 2010. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.03.012.
- AGAMPODI, S. B.; NUGEGODA, D. B.; THEVANESAM, V.; VINETZ, J. M. Characteristics of Rural Leptospirosis Patients Admitted to Referral Hospitals During the 2008 Leptospirosis Outbreak in Sri Lanka: Implications for Developing Public Health Control Measures. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S. l.], v. 92, n. 1, p. 139–144, 2015. DOI: 10.4269/ajtmh.14-0465.
- ALLAN, Kathryn J.; BIGGS, Holly M.; HALLIDAY, Jo E. B.; KAZWALA, Rudovick R.; MARO, Venance P.; CLEVELAND, Sarah; CRUMP, John A. Epidemiology of Leptospirosis in Africa: A Systematic Review of a Neglected Zoonosis and a Paradigm for One Health in Africa. **PLoS Negl Trop Dis**, [S. l.], v. 9, n. 9, p. e0003899–e0003899, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569256/?tool=pubmed>.
- ALVES, José Romero Alexandre et al. Epidemiological characterization of leptospirosis in horses in the state of Pernambuco, northeastern Brazil. **Arquivos do Instituto Biológico**, [S. l.], v. 9, n. 0, p. 119–124, 2016. DOI: 10.1590/1808-1657001032014.
- AMBEKAR, A. N.; BHARADWAJ, R. S.; JOSHI, S. A.; KAGAL, A. S.; BAL, A. M. SERO SURVEILLANCE OF LEPTOSPIROSIS AMONG SEWER WORKERS IN PUNE. [S. l.], p. 27–29, [s.d.].
- ARENT, Z.; FRIZZELL, C.; GILMORE, C.; ALLEN, A.; ELLIS, W. A. Leptospira interrogans serovars Bratislava and Muenchen animal infections: Implications for epidemiology and control. **Veterinary Microbiology**, [S. l.], v. 190, p. 19–26, 2016. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.05.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.05.004>.
- ASSENGA, Justine A.; MATEMBA, Lucas E.; MULLER, Shabani K.; MHAMPHI, Ginethon G.; KAZWALA, Rudovick R. Predominant Leptospiral Serogroups Circulating among Humans, Livestock and Wildlife in Katavi-Rukwa Ecosystem, Tanzania. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 9, n. 3, 2015. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003607.

BARCELLOS, C.; SABROZA, P. C. The place behind the case: leptospirosis risks and associated environmental conditions in a flood-related outbreak in Rio de Janeiro. **Cad Saude Publica**, [S. l.], v. 17, 2001. a.

BARCELLOS, Christovam; LAMMERHIRT, Célia Beatriz; ALMEIDA, Marco Antonio B. De; SANTOS, Edmilson Dos. Distribuição espacial da leptospirose no Rio Grande do Sul, Brasil: recuperando a ecologia dos estudos ecológicos TT - Spatial distribution of leptospirosis in Rio Grande do Sul, Brazil: recovering the ecology of ecological studies. **Cad Saude Publica**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 1283–1292, 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2003000500007.

BARCELLOS, Christovam; SABROZA, Paulo Chagastelles. Socio-environmental determinants of the leptospirosis outbreak of 1996 in western Rio de Janeiro: A geographical approach. **International Journal of Environmental Health Research**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 301–313, 2000. DOI: 10.1080/0960312002001500.

BARCELLOS, Christovam; SABROZA, Paulo Chagastelles. The place behind the case: leptospirosis risks and associated environmental conditions in a flood-related outbreak in Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 17, p. S59–S67, 2001. b. DOI: 10.1590/S0102-311X2001000700014.

BARWICK, Rachel S.; MOHAMMED, Hussni O.; ATWILL, Edward R.; MCDONOUGH, Patrick L.; WHITE, Maurice E. The prevalence of equine leptospirosis in New York State. **Journal of Equine Science**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 119–124, 1998. DOI: 10.1294/jes.9.119.

BELLO, Solmara; RODRÍGUEZ, Milena; PAREDES, Andrea; MENDIVELSO, Fredy; WALTEROS, Diana; RODRÍGUEZ, Flor; REALPE, María Elena. Comportamiento de la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis humana en Colombia, 2007-2011. **Biomédica**, [S. l.], v. 33, n. SUPPL.1, p. 153–160, 2013. DOI: 10.7705/biomedica.v33i0.1608.

BHARTI, Ajay R. et al. Leptospirosis: A zoonotic disease of global importance. **Lancet Infectious Diseases**, [S. l.], v. 3, n. 12, p. 757–771, 2003. DOI: 10.1016/S1473-3099(03)00830-2.

BINTI DAUD A, MOHD FUZI NMH, WAN MOHAMMAD WMZ, Et Al. Leptospirosis and Workplace Environmental Risk Factors among Cattle Farmers in Northeastern Malaysia. **Int J Occup Environ Med**, [S. l.], v. 9, p. 88–96, 2018. DOI: 10.15171/ijoem.2018.1164.

BOEY, Kenneth; SHIOKAWA, Kanae; RAJEEV, Sreekumari. Leptospira infection in rats: A literature review of global prevalence and distribution. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 13, n. 8, p. e0007499, 2019. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007499.

BOONSILP, Siriphan et al. A Single Multilocus Sequence Typing (MLST) Scheme for Seven Pathogenic Leptospira Species. [S. l.], v. 7, n. 1, 2013. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001954.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.** [s.l: s.n.].

BROWN, P. D.; MCKENZIE, M.; PINNOCK, M.; MCGROWDER, D. Environmental risk factors associated with leptospirosis among butchers and their associates in Jamaica. **Int J Occup Environ Med**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 47–57, 2011.

CALDERÓN, Alfonso; RODRÍGUEZ, Virginia; MÁTTAR, Salim; ARRIETA, Germán. Leptospirosis in pigs, dogs, rodents, humans, and water in an area of the Colombian tropics. **Tropical Animal Health and Production**, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 427–432, 2014. DOI: 10.1007/s11250-013-0508-y.

CARVALHO, Jorge Eduardo Manhães De; MORAES, Isabela Nascimento; FERREIRA, Angela Santos; GOMES, Regina Lúcia Caetano; DALSTON, Marcos Olivier; SILVA, João José Pereira Da. **Estudo do lavado broncoalveolar em pacientes com comprometimento pulmonar na leptospirose. Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2004. DOI: 10.1590/S1806-37132004000200010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Outbreak of leptospirosis among white-water rafters - Costa Rica, 1996**. [s.l: s.n.].

CÉSPEDES Z, Manuel; BALDA J, Lourdes; GONZÁLEZ Q, Dana; TAPIA L, Rafael. Situación de la leptospirosis en el Perú 1994-2004. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 56–66, 2006. DOI: 10.17843/RPMESP.2006.231.1036.

CIPULLO, R. I.; DIAS, R. A. humana na cidade de São Paulo. [S. l.], p. 363–370, 2012.

COSTA, E.; COSTA, Y. A.; LOPES, A. A.; SACRAMENTO, E.; BINA, J. C. Formas graves de leptospirose: aspectos clínicos, demográficos e ambientais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 34, n. 3, p. 261–267, 2001. DOI: 10.1590/S0037-86822001000300006.

COSTA, Federico et al. Influence of Household Rat Infestation on Leptospira Transmission in the Urban Slum Environment. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 8, n. 12, p. e3338, 2014. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003338.

COSTA, Federico; HAGAN, José E.; CALCAGNO, Juan; KANE, Michael; TORGERSON, Paul; MARTINEZ-SILVEIRA, Martha S.; STEIN, Claudia; ABELA-RIDDER, Bernadette; KO, Albert I. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 9, n. 9, p. 0–1, 2015. a. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003898.

COSTA, Federico; WUNDER, Elsie A.; DE OLIVEIRA, Daiana; BISHT, Vimla; RODRIGUES, Gorete; REIS, Mitermayer G.; KO, Albert I.; BEGON, Mike; CHILDS, James E. Patterns in Leptospira Shedding in Norway Rats (*Rattus norvegicus*) from Brazilian Slum Communities at High Risk of Disease Transmission. **PLoS neglected tropical diseases**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. e0003819, 2015. b. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003819.

DAMASCO, Paulo Vieira; AVILA, Carlos Andre Lins; BARBOSA, Angelica Tapia; RIBEIRO CARVALHO, Marilza de Moura; PEREIRA, Geraldo Moura Batista; LEMOS, Elba Regina Sampaio De; BOIA, Marcio Neves; PEREIRA, Martha Maria. Atypical lymphocytosis in leptospirosis: a cohort of hospitalized cases between 1996 and 2009 in State of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 44, n. 5, p. 611–615, 2011. DOI: S0037-86822011005000050 [pii].

DE LIMA BRASIL, Arthur Willian; PARENTONI, Roberta Nunes; DE FARIAS, Roberto Citelli; NERY, Thiago Ferreira Lopes; VASCONCELLOS, Sílvia Arruda; DE AZEVEDO, Sérgio Santos. Anticorpos anti-Leptospira spp. em animais mantidos em cativeiro na Paraíba. **Semina: Ciências Agrárias**, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 2945–2950, 2013. DOI: 10.5433/1679-0359.2013v34n6p2945.

DE SOUZA TRINDADE, Giliane et al. Zoonotic vaccinia virus infection in Brazil: clinical description and implications for health professionals. **Journal of clinical microbiology**, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 1370–1372, 2007. DOI: 10.1128/JCM.00920-06.

DESAI, Sarika et al. Resurgence of Field Fever in a Temperate Country: An Epidemic of Leptospirosis among Seasonal Strawberry Harvesters in Germany in 2007. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 48, n. 6, p. 691–697, 2009. DOI: 10.1086/597036.

DUPOUEY, Julien; FAUCHER, Benoît; EDOUARD, Sophie; RICHET, Hervé; KODJO, Angeli; DRANCOURT, Michel; DAVOUST, Bernard. Human leptospirosis: An emerging risk in Europe? **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 77–83, 2014. DOI: 10.1016/j.cimid.2013.12.002.

EL-TRAS, Wael F.; BRUCE, Mieghan; HOLT, Hannah R.; ELTHOLTH, Mahmoud M.; MERIEN, Fabrice. Update on the status of leptospirosis in New Zealand. **Acta Tropica**, [S. l.], v. 188, p. 161–167, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2018.08.021>.

ESCANDÓN-VARGAS, Kevin; OSORIO, Lyda; ASTUDILLO-HERNÁNDEZ, Miryam. Seroprevalence and factors associated with Leptospira infection in an urban district of Cali, Colombia. **Cadernos de saúde pública**, [S. l.], v. 33, n. 5, p. e00039216, 2017. DOI: 10.1590/0102-311X00039216.

FAINE, S.; ADLER, B.; BOLIN, C.; PEROLAT, P. **Leptospira and leptospirosis**. [s.l.: s.n.]. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.03.012.

FAVERO, Andrea Cecília Mercaldi; PINHEIRO, Sônia Regina; VASCONCELLOS, Sílvia Arruda; MORAIS, Zenáide Maria; FERREIRA, Fernando; FERREIRA NETO, José Soares. **Sorovares de leptospiros predominantes em exames sorológicos de bubalinos, ovinos, caprinos, eqüinos, suínos e cães de diversos estados brasileiros**. **Ciência Rural sciELO**, , 2002.

FAVERO, Juscivete F.; DE ARAUJO, Hugo L.; LILENBAUM, Walter; MACHADO, Gustavo; TONIN, Alexandre A.; BALDISSERA, Matheus D.; STEFANI, Lenita M.; DA SILVA, Aleksandro S. Bovine leptospirosis: Prevalence, associated risk factors for infection and their cause-effect relation. **Microbial pathogenesis**, England, v. 107, p. 149–154, 2017. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.03.032.

FELZEMBURGH, Ridalva D. M. et al. Prospective Study of Leptospirosis Transmission in an Urban Slum Community: Role of Poor Environment in Repeated Exposures to the Leptospira Agent. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. e2927, 2014. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002927.

GALLOWAY, Renee L.; LEVETT, Paul N. Evaluation of a modified pulsed-field gel electrophoresis approach for the identification of Leptospira serovars. **Am J Trop Med Hyg**, [S. l.], v. 78, n. 4, p. 628–632, 2008.

GALTON, M. M. The epidemiology of leptospirosis in the United States. **Public health reports (Washington, D.C. : 1896)**, United States, v. 74, n. 2, p. 141–148, 1959.

GANOZA, Christian A.; MATTHIAS, Michael A.; COLLINS-RICHARDS, Devon; BROUWER, Kimberly C.; CUNNINGHAM, Calaveras B.; SEGURA, Eddy R.; GILMAN, Robert H.; GOTUZZO, Eduardo; VINETZ, Joseph M. Determining risk for severe leptospirosis by molecular analysis of environmental surface waters for pathogenic *Leptospira*. **PLoS Med**, [S. l.], v. 3, n. 8, p. e308–e308, [s.d.].

GAUTAM, Raju; WU, Ching Ching; GUPTILL, Lynn E.; POTTER, Adam; MOORE, George E. Detection of antibodies against *Leptospira* serovars via microscopic agglutination tests in dogs in the United States, 2000-2007. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, [S. l.], v. 237, n. 3, p. 293–298, 2010. DOI: 10.2460/javma.237.3.293.

GOCHENOUR JR, W. S.; SMADEL, J. E.; JACKSON, E. B.; EVANS, L. B.; YAGER, R. H. Leptospiral etiology of Fort Bragg fever. **Public health reports (Washington, D.C. : 1896)**, [S. l.], v. 67, n. 8, p. 811–813, 1952.

GOUVEIA, Edilane L. et al. Leptospirosis-associated Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome, Salvador, Brazil. **Emerging Infectious Disease journal**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 505, 2008. DOI: 10.3201/eid1403.071064. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/14/3/07-1064>.

GUERNIER, Vanina; GOARANT, Cyrille; BENSCHOP, Jackie; LAU, Colleen L. **A systematic review of human and animal leptospirosis in the Pacific Islands reveals pathogen and reservoir diversity**. [s.l: s.n.].

HAAKE, David A.; LEVETT, Paul N. Leptospirosis in Humans. **Current topics in microbiology and immunology**, [S. l.], v. 387, p. 65–97, 2015. DOI: 10.1007/978-3-662-45059-8_5. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442676/>.

HAGAN, José E. et al. Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. e0004275–e0004275, 2016.

HAGIWARA, Mitika K.; LUSTOSA, Marcio; KOGIKA, Marcia Mery. Leptospirose Canina - Leitura científica. [S. l.], p. 2004, 2004.

HERHOLZ, C.; JEMMI, T.; STARK, K.; GRIOT, C. Patterns of animal diseases and their control. . **Rivista Trimestrale di Sanità Pubblica Veterinaria**, [S. l.], v. 42, n. 4, p. 295–303, 2006.

HERRMANN, J. L.; BARIL, C.; BELLENGER, E.; PEROLAT, P.; BARANTON, G.; SAINT GIRONS, I. Genome conservation in isolates of *Leptospira interrogans*. **J Bacteriol**, [S. l.], v. 173, n. 23, p. 7582–7588, 1991.

HIGGINS, R.; CAYOUILLE, P. Serological diagnosis of leptospirosis in the Province of Quebec. **The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne**, Canada, v. 19, n. 1, p. 13–16, 1978.

HOCHEDÉZ, P. et al. Outbreak of leptospirosis among canyoning participants, Martinique, 2011. **Euro Surveill**, [S. l.], v. 18, n. 18, p. 20472, 2013.

HUTCHINSON, G. Evelyn. **An introduction to population ecology**. New Haven, CT: Yale Univ. Press, 1978.

IBIAPINA, Cássio da Cunha; COSTA, Gabriela Araújo; FARIA, Alessandra Coutinho. **Influenza A aviária (H5N1): a gripe do frango** . *Jornal Brasileiro de Pneumologia* scielo , , 2005.

JOBINS, Sarah E.; ALEXANDER, Kathleen A. Evidence of *Leptospira* sp. infection among a diversity of African wildlife species: beyond the usual suspects. *Trans R Soc Trop Med Hyg, [S. l.]*, v. 109, n. 5, p. 349–351, 2015.

JORGE, Rodrigo Silva Pinto; FERREIRA, Fernando; FERREIRA NETO, José Soares; VASCONCELLOS, Silvio de Arruda; LIMA, Edson de Souza; MORAIS, Zenaide Maria De; SOUZA, Gisele Oliveira De. Exposure of free-ranging wild carnivores, horses and domestic dogs to *Leptospira* spp in the northern Pantanal, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, [S. l.]*, v. 106, n. 4, p. 441–444, 2011. DOI: 10.1590/S0074-02762011000400009.

JOUGLARD, Sandra Denize Dorneles; DELLAGOSTIN, Odir Antônio. **Diagnóstico de leptospirose por PCR e caracterização de isolados de *Leptospira* spp. por sequenciamento do 16S rDNA e análise de VNTR**. 2005. Universidade Federal de Pelotas, *[S. l.]*, 2005.

KHAN, Muhammad A.; GOYAL, S. M.; DIESH, Stanley I; FRITTS, S. H. Seroepidemiology of Leptospirosis in Minnesota Wolves. *Journal of wildlife diseases, [S. l.]*, v. 27, p. 248–253, 1991.

KIKUTI, M.; LANGONI, H.; CORRÊA, A. P. F. L.; NOBREGA, D. N.; ULLMANN, L. S. Occurrence and risk factors associated with canine leptospirosis. *J. venom. anim. toxins incl. trop. dis, [S. l.]*, v. 18, n. 1, p. 124–127, 2012.

KO, A. I.; GALVAO REIS, M.; RIBEIRO DOURADO, C. M.; JOHNSON, W. D. Jr; RILEY, L. W. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet (London, England)*, ENGLAND, v. 354, n. 9181, p. 820–825, 1999.

KO, Albert I.; GOARANT, Cyrille; PICARDEAU, Mathieu. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nature reviews. Microbiology, [S. l.]*, v. 7, p. 736–747, 2009. DOI: 10.1038/nrmicro2208. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2208>.

KOIZUMI, Nobuo et al. Human leptospirosis cases and the prevalence of rats harbouring *Leptospira interrogans* in urban areas of Tokyo, Japan. *Journal of Medical Microbiology, [S. l.]*, v. 58, n. 9, p. 1227–1230, 2009. DOI: 10.1099/jmm.0.011528-0.

LAINSON, Ralph; RANGEL, Elizabeth F. ***Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review** . *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* scielo , , 2005.

LALL, Chandan; KUMAR, K. Vinod; RAJ, R. Vimal; VEDHAGIRI, K.; VIJAYACHARI, P. Prevalence and Diversity of *Leptospira* spp in Different Ecological Niches of Urban and Rural Areas of South Andaman Island. *Microbes and environments, [S. l.]*, v. 31, n. 1, p. 79–82, 2016. DOI: 10.1264/jsme2.ME15149. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936796>.

LANGONI, Helio; DE SOUZA, Luiz Carlos; DA SILVA, Aristeu Vieira; CUNHA, Eva Laurice Pereira; DA SILVA, Rodrigo Costa. Epidemiological aspects in leptospirosis. Research of anti-*Leptospira* spp antibodies, isolation and biomolecular research in bovines, rodents and workers in rural properties

- from Botucatu, SP, Brazil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 190–199, 2008. DOI: 10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2008.26696.
- LARREY, D. J. Memoirs of Military Surgery, and Campaigns of the French Armies. **J. smith**, [S. l.], p. 18–32, 1812.
- LAU, Colleen L. Human Leptospirosis in Oceania. **Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], 2016. DOI: 10.1007/978-3-319-43148-2.
- LAU, Colleen L.; SMYTHE, Lee D.; CRAIG, Scott B.; WEINSTEIN, Philip. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: Fuelling the fire? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, [S. l.], v. 104, n. 10, p. 631–638, 2010. DOI: 10.1016/j.trstmh.2010.07.002.
- LAU, Colleen L.; WATSON, Conall H.; LOWRY, John H.; DAVID, Michael C.; CRAIG, Scott B.; WYNWOOD, Sarah J.; KAMA, Mike; NILLES, Eric J. Human Leptospirosis Infection in Fiji: An Eco-epidemiological Approach to Identifying Risk Factors and Environmental Drivers for Transmission. **PLoS neglected tropical diseases**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. e0004405, 2016. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004405.
- LAU, Colleen; SMYTHE, Lee; WEINSTEIN, Philip. Leptospirosis: An emerging disease in travellers. **Travel Medicine and Infectious Disease**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 33–39, 2010. DOI: 10.1016/j.tmaid.2009.12.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2009.12.002>.
- LEHMANN, Jason; MATTHIAS, Michael; VINETZ, Joseph; FOUTS, Derrick. Leptospirosis Pathogenomics. **Pathogens**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 280–308, 2014. DOI: 10.3390/pathogens3020280. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2076-0817/3/2/280/>.
- LEIBOLD, Matthew A. The Niche Concept Revisited: Mechanistic Models and Community Context. **Ecology**, [S. l.], v. 76, n. 5, p. 1371–1382, 1995. DOI: 10.2307/1938141.
- LELU, Maud; MUÑOZ-ZANZI, Claudia; HIGGINS, Brooke; GALLOWAY, Renee. Seroepidemiology of leptospirosis in dogs from rural and slum communities of Los Rios Region, Chile. **BMC Veterinary Research**, [S. l.], v. 11, n. 1, 2015. DOI: 10.1186/s12917-015-0341-9.
- LENHARO, D. K.; SANTIAGO, M. E. B.; LUCHEIS, S. B. Avaliação sorológica para leptospirose em mamíferos silvestres procedentes do Parque Zoológico Municipal de Bauru, SP. **Arquivos do Instituto Biológico**, [S. l.], v. 79, n. 3, p. 333–341, 2012. DOI: 10.1590/s1808-16572012000300003.
- LEPTOSPIROSE, Boletim Epidemiológico De; CASO, Definição D. E. Boletim Epidemiológico de Leptospirose, Bahia, 2018. [S. l.], n. Figura 2, 2018.
- LEVETT, P. N. Leptospirosis. **Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 296–326, 2001. DOI: 10.1128/CMR.14.2.296.
- LI, K. S. et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. **Nature**, England, v. 430, n. 6996, p. 209–213, 2004. DOI: 10.1038/nature02746.
- LILENBAUM, W.; MONTEIRO, R. V.; RISTOW, P.; FRAGUAS, S.; CARDOSO, V. S.; FEDULLO, L. P. L. Leptospirosis antibodies in mammals from Rio de Janeiro Zoo, Brazil. **Res Vet Sci**, [S. l.], v. 73, 2002. DOI: 10.1016/S0034-5288(02)00099-1.

LILENBAUM, W.; SOUZA, G. N. Factors associated with bovine leptospirosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Res Vet Sci**, [S. l.], v. 75, 2003. DOI: 10.1016/S0034-5288(03)00114-0.

LOFFLER, Sylvia Grune; PAVAN, Maria Elisa; VANASCO, Bibiana; SAMARTINO, Luis; SUAREZ, Olga; AUTERI, Carmelo; ROMERO, Graciela; BRIHUEGA, Bibiana. Genotypes of pathogenic *Leptospira* spp isolated from rodents in Argentina. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 109, n. 2, p. 163–167, 2014. DOI: 10.1590/0074-0276140295.

LUCHEIS, SB; FERREIRA JR., RS. Ovine leptospirosis in Brazil. **Venom Anim Toxins incl Trop Dis**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 394–405, 2011.

MACHANG, R. S. Ö.; MGODE, G. F.; ASSENGA, J.; MHAMPHI, G.; WEETJENS, B. Serological and molecular characterization of leptospira serovar Kenya from captive African giant pouched rats (*Cricetomys gambianus*) from Morogoro Tanzania. [S. l.], v. 41, n. 2004, p. 117–121, 2020. DOI: 10.1016/j.femsim.2004.02.002.

MACHRY, Lívia; RIBEIRO, Rachel Leite; VITAL-BRAZIL, Juliana Magalhães; BALASSIANO, Ilana Teruszkin; CRISTINA, Ivi; OLIVEIRA, Menezes De; ELIANE, Kátia; AVELAR, Santos; PEREIRA, Maria. Caracterização de cepas de referência de *Leptospira* sp utilizando a técnica de pulsed field gel electrophoresis Characterization of *Leptospira* sp reference strains using the pulsed field gel electrophoresis technique. [S. l.], v. 43, n. 2, p. 166–169, 2010.

MACIEL, E. A. P.; DE CARVALHO, A. L. F.; NASCIMENTO, S. F.; DE MATOS, R. B.; GOUVEIA, E. L.; REIS, M. G.; KO, A. I. Household transmission of leptospira infection in urban slum communities. **PLoS Negl Trop Dis**, [S. l.], v. 2, 2008. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000154.

MARTINS, G.; PENNA, B.; LILENBAUM, W. The dog in the transmission of human leptospirosis under tropical conditions: victim or villain? **Epidemiol Infect**, [S. l.], v. 140, 2012. DOI: 10.1017/S0950268811000276.

MARTINS, Gabriel; LILENBAUM, Walter. The panorama of animal leptospirosis in Rio de Janeiro, Brazil, regarding the seroepidemiology of the infection in tropical regions. **BMC veterinary research**, [S. l.], v. 9, p. 237, 2013. DOI: 10.1186/1746-6148-9-237.

MARTINS, Gabriel; LILENBAUM, Walter. Leptospirosis in sheep and goats under tropical conditions. **Tropical Animal Health and Production**, [S. l.], v. 46, n. 1, p. 11–17, 2014. DOI: 10.1007/s11250-013-0480-6.

MCKEEVER, S.; GORMAN, G. W.; GALTON, M. M.; HALL, A. D. The raccoon, *Procyon lotor*, a natural host of *Leptospira autumnalis*. **American journal of hygiene**, United States, v. 68, n. 1, p. 13–14, 1958. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119945.

MENY, Paulina; MENÉNDEZ, Clara; ASHFIELD, Natalia; QUINTERO, Jair; RIOS, Cristina; IGLESIAS, Tamara; SCHELOTTO, Felipe; VARELA, Gustavo. Sero-prevalence of leptospirosis in human groups at risk due to environmental, labor or social conditions. **Revista Argentina de Microbiología**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 324–333, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.01.005>. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754119300069>.

MGODE, G. F.; MACHANG, R. S.; GORIS, M. G.; ENGELBERT, M.; SONDIJ, S.; HARTSKEERL, R. A. New *Leptospira* serovar Sokoine of serogroup Icterohaemorrhagiae from cattle in Tanzania. *[S. l.]*, p. 593–597, 2006. DOI: 10.1099/ij.s.0.63278-0.

MGODE, Georgies F.; MACHANG'U, Robert S.; MHAMPHI, Ginethon G.; KATAKWEBA, Abdul; MULUNGU, Loth S.; DURNEZ, Lies; LEIRS, Herwig; HARTSKEERL, Rudy A.; BELMAIN, Steven R. *Leptospira* Serovars for Diagnosis of Leptospirosis in Humans and Animals in Africa: Common *Leptospira* Isolates and Reservoir Hosts. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, *[S. l.]*, v. 9, n. 12, p. e0004251, 2015. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004251.

MIASHIRO, Aline Fernanda; VASCONCELLOS, Silvio Arruda; MORAIS, Zenaide Maria De; SOUZA, Gisele Oliveira De; MANOEL, Jamil; FILHO, Leal; FIGUEIREDO, Aline De Oliveira. Prevalência de leptospirose em rebanhos bovinos no Pantanal de Mato Grosso do Sul 1. *[S. l.]*, v. 38, n. 1, p. 41–47, 2018. DOI: 10.1590/S0100-736X2018000100007.

MOHD RIDZUAN, J.; AZIAH, BD; ZAHIRUDDIN, WM. The Occupational Hazard Study for Leptospirosis among Agriculture Workers. **internacional journal of collaborative reserach on internal Medicine and public health**, *[S. l.]*, v. 8, n. 3, p. 284–293, 2016.

MORIKAWA, Vivien Midori; BIER, Daniele; PELLIZZARO, Maysa; ULLMANN, Leila Sabrina; PAPLOSKI, Igor Adolfo Dexheimer; KIKUTI, Mariana; LANGONI, Hélio; BIONDO, Alexander Welker; MOLENTO, Marcelo Beltrão. Seroprevalence and seroincidence of *Leptospira* infection in dogs during a one-year period in an endemic urban area in Southern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, *[S. l.]*, v. 48, n. 1, 2015. DOI: 10.1590/0037-8682-0213-2014.

MUSSO, Didier; LA SCOLA, Bernard. Laboratory diagnosis of leptospirosis: A challenge. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, *[S. l.]*, v. 46, n. 4, p. 245–252, 2013. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.03.001.

MUTALIP, Mohd Hatta Abdul; MAHMUD, Mohd Amierul Fikri; LODZ, Noor Aliza; YOEP, Norzawati; MUHAMMAD, Eida Nurhadzira; AHMAD, Ahzairin; HASHIM, Mohd Hazrin; MUHAMAD, Nor Asiah. Environmental risk factors of leptospirosis in urban settings: A systematic review protocol. **BMJ Open**, *[S. l.]*, v. 9, n. 1, p. 1–5, 2019. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023359.

NACIONAL, Lista. Ministério da Saúde. *[S. l.]*, 2019.

NAIR, N. Sreekumaran; RAMACHANDRA, Kamath; SUBHASHISA, Swain; PATTANSHETTY, Sanjay. Studying Risk Factors Associated with Human Leptospirosis. **Journal of Global Infectious Diseases**, *[S. l.]*, v. 6, n. 1, p. 3–10, 2014. DOI: 10.4103/0974-777X.127941.

NEELY, Benjamin A.; PRAGER, Katherine C.; BLAND, Alison M.; FONTAINE, Christine; GULLAND, Frances M.; JANECH, Michael G. Proteomic Analysis of Urine from California Sea Lions (*Zalophus californianus*): A Resource for Urinary Biomarker Discovery. **Journal of Proteome Research**, *[S. l.]*, v. 17, n. 9, p. 3281–3291, 2018. DOI: 10.1021/acs.jproteome.8b00416.

NETO, José Soares Ferreira; MARTINS, Luciana Santi. **Situação epidemiológica da leptospirose bovina , canina e humana na área rural do município de Pirassununga , SP Situação epidemiológica da leptospirose bovina , canina e humana na área rural do município de Pirassununga , SP**. 2005. *[S. l.]*, 2005.

OGDEN, Nick H. et al. Emerging infectious diseases and biological invasions: a call for a One Health collaboration in science and management. **Royal Society Open Science**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 181577, 2019. DOI: 10.1098/rsos.181577.

OLIVEIRA, Everton Falcão; GALATI, Eunice Aparecida Bianchi; OLIVEIRA, Alessandra Gutierrez; RANGEL, Elizabeth Ferreira; CARVALHO, Bruno Moreira. Ecological niche modelling and predicted geographic distribution of *Lutzomyia cruzi*, vector of *Leishmania infantum* in South America. **PLoS Negl Trop Dis**, [S. l.], v. 7, n. 12, p. 1–16, 2018.

ORGANIZATION, World Health. **Human leptospirosis : guidance for diagnosis, surveillance and control**. World Health Organization, , 2003.

OTAKA, D. Y.; MARTINS, G.; HAMOND, C.; PENNA, B.; MEDEIROS, M. A.; LILENBAUM, W. Serology and PCR for bovine leptospirosis: herd and individual approaches. **Vet Rec**, [S. l.], v. 170, 2012. DOI: 10.1136/vr.100490.

PANTI-MAY, Jesús A.; CARVALHO-PEREIRA, Ticiana S. A.; SERRANO, Soledad; PEDRA, Gabriel G. A Two-Year Ecological Study of Norway Rats (*Rattus norvegicus*) in a Brazilian Urban Slum. [S. l.], n. March, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0152511.

PAVLI, Androula; MALTEZOU, Helena C. Travel-acquired leptospirosis. **Journal of Travel Medicine**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 447–453, 2008. DOI: 10.1111/j.1708-8305.2008.00257.x.

PELÁEZ SANCHEZ, Ronald Guillermo; LOPEZ, Juan Álvaro; PEREIRA, Martha María; ARBOLEDA NARANJO, Margarita; AGUDELO-FLÓREZ, Piedad. Genetic diversity of *Leptospira* in northwestern Colombia: first report of *Leptospira santarosai* as a recognised leptospirosis agent. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 111, n. 12, p. 737–744, [s.d.].

PELLISSARI, Daniele Maria; MAIA-ELKHOURY, Ana Nilce Silveira; ARSKY, Maria de Lourdes Nobre Simões; NUNES, Marília Lavocat. **Revisão sistemática dos fatores associados à leptospirose no Brasil, 2000-2009. Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 2011. DOI: 10.5123/S1679-49742011000400016.

PEREIRA, CAR. Custo social da leptospirose no Brasil e o efeito de chuvas extremas em Nova Friburgo para o incremento de casos da doença. [S. l.], p. 109, 2014.

PEREIRA, Martha Maria; PEREIRA DA SILVA, João José; PINTO, Marcelo Alves; DA SILVA, Mauro França; MACHADO, Marcelo Pelajo; LENZI, Henrique Leonel; MARCHEVSKY, Renato Sergio. Experimental leptospirosis in marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*): A new model for studies of severe pulmonary leptospirosis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S. l.], v. 72, n. 1, p. 13–20, 2005. DOI: 10.4269/ajtmh.2005.72.13.

PEREIRA, Martha Maria; SCHNEIDER, Maria Cristina; MUNOZ-ZANZI, Claudia; COSTA, Federico; BENSCHOP, Jackie; HARTSKEERL, Rudy; MARTINEZ, Julio; JANCLOES, Michel; BERTHERAT, Eric. A road map for leptospirosis research and health policies based on country needs in Latin America. [S. l.], p. 1–9, 2017. DOI: 10.26633/RPSP.2017.131.ABSTRACT.

- PETERS, Abena; VOKATY, Alexandra; PORTCH, Richard; GEBRE, Yitades. Leptospirosis in the Caribbean : a literature review. *[S. l.]*, p. 1–9, 2017. DOI: 10.26633/RPSP.2017.166.
- PETERSEN, A. M.; BOYE, K.; BLOM, J.; SCHLICHTING, P.; KROGFELT, K. a. First isolation of *Leptospira fainei* serovar Hurstbridge from two human patients with Weil's syndrome. **Journal of Medical Microbiology**, *[S. l.]*, v. 50, n. 1, p. 96–100, 2001.
- PETERSON, A. Townsend. Ecological niche modelling and understanding the geography of disease transmission. *[S. l.]*, v. 43, n. 3, p. 393–400, 2007.
- PETERSON, Andrew Townsend. **Ecological Niches and Geographic Distributions**. [s.l: s.n.].
- PETRAKOVSKY, Jessica; BIANCHI, Alejandra; FISUN, Helen; NÁJERA-AGUILAR, Patricia; PEREIRA, Martha. Animal Leptospirosis in Latin America and the Caribbean Countries: Reported Outbreaks and Literature Review (2002–2014). **International Journal of Environmental Research and Public Health**, *[S. l.]*, v. 11, p. 10770–10789, 2014. DOI: 10.3390/ijerph111010770. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1660-4601/11/10/10770/>.
- PICARDEAU, M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. **Médecine et Maladies Infectieuses**, *[S. l.]*, v. 43, n. 1, p. 1–9, 2013. DOI: 10.1016/j.medmal.2012.11.005. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X12003198>.
- PIERRE, Saint. Animal leptospirosis in small tropical areas. *[S. l.]*, n. 2011, p. 167–188, 2018. DOI: 10.1017/S0950268810002074.
- PLANK, Rebeca; DEAN, Deborah; HUSBANDRY, Animal; HUSBANDRY, Animal; LEVETT, Paul N. **Leptospira and Leptospirosis**. [s.l: s.n.]. v. 387 DOI: 10.1007/978-3-662-45059-8.
- PRESCOTT, John F.; MCEWEN, Beverly; TAYLOR, Judith; WOODS, J. Paul; ABRAMS-OGG, Anthony; WILCOCK, Brian. Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: recent findings. **The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne**, Canada, v. 43, n. 12, p. 955–961, 2002.
- PUI, Chai Fung; BILUNG, Lesley Maurice; APUN, Kasing; SU, Lela. Diversity of *Leptospira* spp . in Rats and Environment from Urban Areas of Sarawak , Malaysia. *[S. l.]*, v. 2017, 2017.
- QUINER, Claire A.; NAKAZAWA, Yoshinori. Ecological niche modeling to determine potential niche of Vaccinia virus: a case only study. **International Journal of Health Geographics**, *[S. l.]*, v. 16, n. 1, p. 28, 2017. DOI: 10.1186/s12942-017-0100-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12942-017-0100-1>.
- REIS, Renato B. et al. Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums. **PLoS Negl Trop Dis**, *[S. l.]*, v. 2, n. 4, p. e228–e228, 2008.
- SACRAMENTO, Gielson Almeida; HACKER, Kathryn P.; COSTA, Federico; JOSE, E. Elevada incidência de infecção assintomática por *Leptospira* spp comparando com casos de leptospiroses graves : uma avaliação. *[S. l.]*, [s.d.].
- SAMICO-FERNANDES, Erika Fernanda Torres; DE ALBUQUERQUE, Pedro Paulo Feitosa; SAMICO FERNANDES, Marcela Fernanda Torres; SANTOS, André De Souza; FERREIRA SILVA, Amanda Thaís; DE QUEIROZ GALVÃO, Cynthia Maria Morais; DE QUEIROZ ROLIM, Maria Betânia; MOTA, Rinaldo

- Aparecido. Anti-Leptospira spp. Antibodies in Pigs Slaughtered in the Agreste Region of Pernambuco, Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, [S. l.], v. 47, n. July, p. 1–5, 2019. DOI: 10.22456/1679-9216.93772.
- SCHNEIDER, Maria Cristina et al. Leptospirosis outbreaks in Nicaragua: identifying critical areas and exploring drivers for evidence-based planning. **Int J Environ Res Public Health**, [S. l.], v. 9, n. 11, p. 3883–3910, 2012. a.
- SCHNEIDER, Maria Cristina; ALDIGHIERI, Sylvain; BETHERAT, Eric; JANCLOES, Michel; NAJERA, Patricia; GALAN, Deise; ESPINAL, Marcos. **Leptospirosis in the Americas Region: From an outbreak perspective**. [s.l.: s.n.].
- SEJVAR, James et al. Leptospirosis in “Eco-Challenge” athletes, Malaysian Borneo, 2000. **Emerging Infectious Diseases**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. 702–707, 2003. DOI: 10.3201/eid0906.020751.
- SHAPIRO, J. L.; PRESCOTT, J. F.; HENRY, G. Equine abortions in eastern Ontario due to leptospirosis. **The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne**, Canada, v. 40, n. 5, p. 350–351, 1999.
- SOUZA, Verena Maria Mendes De; BRANT, Jonas Lotufo; ARSKY, Maria de Lourdes Simões; ARAÚJO, Wildo Navegantes De. AVALIAÇÃO DO SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA LEPTOSPIROSE – BRASIL, 2007. **CAD. SAÚDE COLET**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 95–105, 2010.
- TEJADA CAMINITI, Romina; ROMANÍ ROMANÍ, Franco; WONG, Paolo; ALARCÓN VILLAYERDE, Jorge. Prácticas laborales de riesgo en cultivadores de arroz del valle del Alto Mayo, Región San Martín, Perú. **Revista Peruana de Epidemiología, ISSN-e 1609-7211, Vol. 15, N° 1 (Abril), 2011**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 7, 2011.
- THIBEAUX, Roman; GIRAULT, Dominique; BIERQUE, Emilie; PICARDEAU, Mathieu; GOARANT, Cyrille. Biodiversity of Environmental Leptospira : Improving Identification and Revisiting the Diagnosis. [S. l.], v. 9, n. May, p. 1–14, 2018. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00816.
- TORGERSON, Paul R. et al. Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. e0004122, 2015. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004122.
- TREVEJO, R. T. et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. **The Journal of infectious diseases**, UNITED STATES, v. 178, n. 5, p. 1457–1463, 1998.
- ULLMANN, L. S.; LANGONI, H. Interactions between environment, wild animals and human leptospirosis. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 119–129, 2011. DOI: 10.1590/S1678-91992011000200002.
- UNIT, Epidemiology. **National Guidelines on Management of Leptospirosis**. [s.l.: s.n.].
- VALENÇA, R. M. B.; MOTA, R. A.; CASTRO, V.; ANDERLINI, G. A.; PINHEIRO JÚNIOR, J. W.; BRANDESPIM, D. F.; VALENÇA, S. R. F. A.; GUERRA, M. M. P. Prevalence and Risk Factors Associated with Leptospira spp. Infection in Technified Swine Farms in the State of Alagoas, Brazil Risk Factors

Associated with *Leptospira* spp. in Swine Farms. **Transboundary and Emerging Diseases**, [S. l.], v. 60, n. 1, p. 79–86, 2013. DOI: 10.1111/j.1865-1682.2012.01320.x.

VANASCO, N. B.; SCHMELING, M. F.; LOTTERSBERGER, J.; COSTA, F.; KO, A. I.; TARABLA, H. D. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). **Acta Tropica**, [S. l.], v. 107, n. 3, p. 255–258, 2008. a. DOI: 10.1016/j.actatropica.2008.06.007.

VANASCO, N. B.; SCHMELING, M. F.; LOTTERSBERGER, J.; COSTA, F.; KO, A. I.; TARABLA, H. D. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). **Acta Tropica**, [S. l.], v. 107, n. 3, p. 255–258, 2008. b. DOI: 10.1016/j.actatropica.2008.06.007.

VIEIRA, Anahi S.; PINTO, Priscila S.; LILENBAUM, Walter. A systematic review of leptospirosis on wild animals in Latin America. **Tropical Animal Health and Production**, [S. l.], v. 50, n. 2, p. 229–238, 2018. DOI: 10.1007/s11250-017-1429-y.

VINCENT, Antony T. et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. [S. l.], 2019.

WARD, Michael P.; GLICKMAN, Lawrence T.; GUPTILL, Lynn E. Prevalence of and risk factors for leptospirosis among dogs in the United States and Canada: 677 cases (1970-1998). **J Am Vet Med Assoc**, [S. l.], v. 220, n. 1, p. 53–58, 2002.

YAGER, R. H.; GOCHENOUR, W. S. Jr; ALEXANDER, A. D.; WETMORE, P. W. Natural occurrence of *Leptospira ballum* in rural house mice and in an opossum. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)**, United States, v. 84, n. 3, p. 589–590, 1953. DOI: 10.3181/00379727-84-20721.

YU-LING CHOU, CHANG-SHUN CHEN, LIU†, Cheng-Chung. Leptospirosis in Taiwan, 2001–2006. **Emerg Infect Dis**, [S. l.], v. 14, n. 5, p. 8–9, 2008.

YVONNICK, Guillois; PASCALE, Bourhy; FLORENCE, Ayril; MATHILDE, Pivette; ANOUK DECORS, JOSÉ HÉCTOR ARANDA, Grau; BENOÎT, Champenois; CÉLIA, Malhère; BENOÎT COMBES⁷, CÉLINE RICHOMME⁸, MARINE LE GUYADER³, LISA ANTOINETTE KING¹, Alexandra; SEPTFONS⁹, 10. An outbreak of leptospirosis among kayakers in North-west France-2016. **Euro surveillance**, [S. l.], 2016. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.48.1700848>.

ZALA, Dolatsinh; KHAN, Vikram; SANGHAI, Ankush A.; DALAI, Sarat K.; DAS, V. K. *Leptospira* in the different ecological niches of the tribal union territory of India. **The Journal of Infection in Developing Countries**, [S. l.], v. 12, n. 10 SE-Original Articles, 2018. DOI: 10.3855/jidc.10541. Disponível em: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/10541>.

8. Conclusões

A leptospirose ainda é uma doença negligenciada em todo o mundo, que possui uma alta prevalência e letalidade entre as doenças zoonótica. Em países tropicais e subtropicais adquire uma importância maior, devido às características ambientais favoráveis para a transmissão das leptospirosas, o que pode afetar diretamente a saúde do homem, que apesar de ser um hospedeiro acidental, faz parte do ciclo ecoepidemiológico da Leptospirose, além de outros animais domésticos e silvestres.

Esta tese traz contribuições importantes para o conhecimento da Leptospirose, visto que seus resultados apontam para características da doença que devem ser analisadas do ponto de vista da saúde pública. Os principais resultados demonstram que os estudos encontrados nas plataformas científicas foram realizados com animais domésticos (principalmente bovino) e em ambientes rurais. A distribuição geográfica de leptospirosas patogênicas nas Américas é heterogênea, apresentando uma prevalência média de 28%. Contudo, o Brasil, além de Colômbia e EUA, ainda é um país que possui uma prevalência significativa de leptospirosas patogênicas dentre outros países. Isso é justificado, mas não unicamente, pela principal atividade econômica exercida nesse país, a pecuária. A criação bovina é um elemento importante a ser evidenciado, como um possível foco na cadeia de transmissão de leptospirosas patogênicas, visto que, o contato com os humanos e outros animais domésticos, como cachorro, é próximo. Os principais sorovares patogênicos evidenciados foram Icterohaemorrhagiae, Canicola, Pomona e Grippotyphosa. A maior parte deles podem ser transportados por animais domésticos e silvestres, mas o sorovar Icterohaemorrhagiae tem importância epidemiológica no ciclo da leptospirose, pois é responsável por desfechos graves em humanos.

Além disso, a transmissão da Leptospirose é dependente de fatores ambientais, susceptível a mudanças climáticas, de temperatura e precipitação, e este estudo demonstrou que a transmissão de leptospirose pode sofrer importantes modificações tendo em vista a presença de gases de efeito estufa em cenários climáticos otimistas e pessimistas. As principais modificações observadas são na América Latina, principalmente Brasil, visivelmente observados no Nordeste brasileiro.

A partir do exposto, esperamos maior visibilidade a este problema de saúde pública e estimular mudanças nos protocolos de controle da leptospirose, tendo em vista as características particulares e necessidades de cada país, e os principais sorovares encontrados nesse estudo. E, além disso, e não menos importante, estimular políticas de manejo na criação de animais domésticos com foco na prevenção de leptospirose, já que se mostrou um potencial fator de transmissão para os humanos.