

ARTIGO DE REVISÃO

LEPTOSPIROSE SUÍNA

F.R.M. Soto^{1,2}, S.A. Vasconcellos², S.R. Pinheiro², F. Bernarsi^{1,2}, S.R. Camargo¹

¹Centro de Vigilância Sanitária e Controle de Zoonoses, Estrada da Vargem do Salto, km 4,5, CEP 18150-000, Ibiúna, SP, Brasil. E-mail: chicoso@ig.com.br

RESUMO

A leptospirose suína é uma importante causa de prejuízos em rebanhos de reprodução, e ocorre em de todas as partes do mundo. A leptospirose suína pode se apresentar basicamente nas formas aguda e crônica. Na forma aguda, pode ocorrer febre, mastite focal e leptospirúria em animais adultos. Na forma crônica é comum a infertilidade, com a ocorrência de abortamentos, natimortos e nascimento de leitões fracos. Os sorovares Canicola, Pomona e Icterohaemorrhagiae são os mais importantes na epidemiologia da doença. Apesar das várias técnicas disponíveis e as que estão sendo desenvolvidas para o diagnóstico da leptospirose, a soroaaglutinação microscópica ainda é a mais praticada, principalmente em suínos, sendo um teste considerado sorogrupo específico e a sua interpretação é complexa. O controle da leptospirose suína é baseado na imunização de suscetíveis, nas ações sobre as fontes de infecção, visando a diminuição da quantidade de leptospirosas lançadas no ambiente e na identificação e eliminação dos fatores que ampliam a sobrevivência do agente. As vacinas anti-leptospirose suína são constituídas de bactérias íntegras inativadas polivalentes. Os sorovares comumente presentes são: Canicola, Icterohaemorrhagiae, Copenhageni, Pomona, Grippotyphosa e Bratislava. As proteínas, especialmente as de membrana externa e de superfície das leptospirosas patogênicas, são antígenos efetivos para a produção de vacinas anti-leptospirose e têm se tornado um dos maiores pontos de interesse para o desenvolvimento de vacinas anti-leptospirose.

PALAVRAS- CHAVE: Leptospirose suína, epidemiologia, patogenia, diagnóstico, controle, prevenção.

ABSTRACT

SWINE LEPTOSPIROSIS: A REVIEW. Swine leptospirosis is an important cause of economic loss in reproductive herds, and it occurs all over the world. Swine leptospirosis can be presented in basically the two types acute and chronic. Fever, focal mastitis and leptospiruria are observed in the acute infection of adult animals. In the chronic type, infertility, abortions, stillborn and weak piglets are common. The serovars Canicola, Pomona and Icterohaemorrhagiae are the most important in the epidemiology of this disease. Although there are many available diagnostic techniques and others which are being developed, the microscopic agglutination test is the most commonly used, especially in swine and it is considered a serogroup specific test with a complex interpretation. Swine leptospirosis control is based on the immunization of susceptible swine in conjunction with actions related to infection sources, in order to reduce the quantity of leptospirosas spread to the environment and to identify and eliminate factors which amplify the pathogenic agent's survival. Swine anti-leptospira polyvalent vaccines are composed of whole inactivated bacteria. The most frequently used serovars are: Canicola, Icterohaemorrhagiae, Copenhageni, Pomona, Grippotyphosa and Bratislava. Proteins from external membrane and from the surface of pathogenic leptospirosas are effective antigens for anti-leptospira vaccine production and have become particularly interesting for the development of new anti-leptospira vaccines.

KEY WORDS: Swine leptospirosis, epidemiology, pathogeny, diagnosis, control, prevention.

²Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Departamento de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal, São Paulo, SP, Brasil.

Etiologia

A etiologia da leptospirose foi demonstrada inicialmente em 1915 no Japão e na Alemanha. Posteriormente, Nogushi criou o gênero *Leptospira* (do grego Lepto = delgado, spira = novelo). Desde 1915 até 1989, a classificação foi apenas sorológica, onde o gênero *Leptospira* foi dividido em duas espécies, a *Leptospira interrogans*, que compreende todas as estirpes patogênicas; e *Leptospira biflexa*, reunindo as estirpes saprófitas isoladas do ambiente. Para a *Leptospira biflexa* foram descritos mais de 60 sorovares e para a *Leptospira interrogans* mais de 200 (FAINE, 1994; LEVETT, 2001). Recentemente, por genotipagem, as leptospirosas foram reclassificadas em 16 genomespécies, não correspondendo às duas espécies anteriores, já que os sorovares patogênicos e não patogênicos podem ocorrer dentro de uma mesma espécie. As genomespécies aceitas são: *Leptospira interrogans* sensu stricto, *Leptospira nogushi*, *Leptospira santarosai*, *Leptospira meyeri*, *Leptospira wolbachii*, *Leptospira biflexa*, *Leptospira fainei*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira kirschneri*, *Leptospira weilli*, *Leptospira inadai*, *Leptospira parva* e *Leptospira alexanderi* (LEVETT, 2001).

Durante os últimos anos do século XX, a taxonomia de bactérias sofreu grandes mudanças. Novas categorias de informações de valor taxonômico potencial se tornaram disponíveis (quimiotaxonomia, composição de bases de DNA, hibridização DNA-DNA, ribotipagem), possibilitando a diferenciação de organismos antes alocados em grupos heterogêneos, permitindo a revelação de dissimilaridades antes não detectadas. Outro fator importante foram os avanços recentes em técnicas de análises filogenéticas. A filogenia é uma base importante na classificação de bactérias e o uso integrado de características fenotípicas e genotípicas, denominado taxonomia polifásica, está tornando possível o avanço na classificação de bactérias, como as leptospirosas (CANHOS *et al.*, 1989).

O desenvolvimento de novas técnicas de detecção e caracterização de microrganismos com a metodologia de PCR, incluindo a detecção e classificação de seqüências de rRNA 16S amplificadas do DNA/RNA extraído de comunidades microbianas e do emprego de técnicas de hibridização com sondas grupo-específicas, permitiu grandes avanços na detecção e caracterização taxonômica dos microrganismos (CANHOS *et al.*, 1989).

A taxonomia tradicional não deve prevalecer, pois a identificação de espécies não é meramente uma questão de denominar uma espécie bacteriana, mas de situá-la, sobretudo em seu contexto ecológico (CANHOS *et al.*, 1989).

Os sorovares de leptospirosas mais comumente encontrados, infectando e causando a doença em suínos

são: Pomona, Icterohaemorrhagiae, Tarassovi, Canicola, Gryppotyphosa, Bratislava e Muenchen. Dessas, os quatro primeiros já foram isolados de suínos no Brasil (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

Em ausência de parasitismo, as condições ótimas de sobrevivência das leptospirosas são umidade, temperatura de 28° C e pH neutro ou levemente alcalino (PERRY; HEARDY, 2000). Registros experimentais confirmam até 180 dias de viabilidade de leptospirosas nestas condições (BLENDEN, 1976). O sorovar Pomona pode persistir até seis meses em solos saturados de umidade, sobrevivendo apenas trinta minutos em solo seco. Exposição a temperaturas acima de 50° C causa a morte das leptospirosas, que também são sensíveis a detergentes e desinfetantes comuns (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

Caracterização da leptospirose suína

A leptospirose suína está classificada como uma doença da lista B, no Office International des Épizooties, grupo ao qual pertencem as doenças transmissíveis de grande importância do ponto de vista sócio-econômico e/ou sanitário, com considerável repercussão no comércio internacional de animais e produtos de origem animal (BLAHA, 1989; PERRY; HEARDY, 2000).

A leptospirose suína é uma importante causa de prejuízos em rebanhos de reprodução e ocorre em suínos de todas as partes do mundo. No entanto, o impacto econômico da doença está restrito a criações industriais do hemisfério Norte, Nova Zelândia, Argentina e Brasil (CLARK, 1996; MAILLOUX, 2001). No Brasil, a leptospirose em suínos tem sido uma das principais causas de falhas reprodutivas em vários estados, principalmente nas regiões sul e sudeste do país (LANGONI *et al.*, 1995).

Isolamentos de leptospirosas em suínos no mundo e no Brasil

Um dos primeiros isolamentos dos sorovares Pomona e Tarassovi em suínos, no mundo, foi realizado na Austrália por JOHNSON (1939). BABUDIERI (1941) na Itália; SAVINO; RENELLA (1948) na Argentina; GOCHENOUR; JOHNSTON (1952) nos Estados Unidos; SIPPET; ATWOOD (1952) na Rússia; AZEVEDO *et al.* (1956) em Portugal; e ERBER; MAILLOUX (1960) na França isolaram o sorovar Pomona de suínos. HIDALGO; HIDALGO (1970) isolaram os sorovares Pomona e Tarassovi de suínos aparentemente saudáveis na América do Sul. Nos Estados Unidos, HANSON *et al.* (1971), através de cultivo da urina de fêmeas que pariram leitões fracos ou natimortos, isolaram o sorovar Gryppotyphosa de nove das quinze fêmeas examinadas. Há uma diversidade de sorovares da leptospirose suína isolados

em países como a Venezuela e Peru, sendo estes: San Martini, Pomona, Icterohaemorrhagiae e Canicola de rins de suínos sadios (JELAMBI *et al.*, 1976; MASEDO; CHERNUKHA, 1979).

Na Europa, HATHAWAY (1985) e HATHAWAY; LITTLE (1981) isolaram os sorovares Pomona e Tarassovi também dos rins de suínos. HIDALGO; MEJIA (1981) isolaram este mesmo sorovar na América do Sul e WALDMANN (1990) na Alemanha. ELLIS *et al.* (1985) isolaram os sorovares Bratislava e Kennewicki de rins de suínos sadios abatidos em Matadouro do Estado de Valdivia, no Chile. ELLIS & THIEMANN (1986), em Iowa (EUA), analisaram amostras de soro, rins e trato reprodutivo de dez fêmeas suínas de abate. Foram isoladas leptospiros do trato urogenital de duas fêmeas e a amostra foi tipificada para o sorovar Bratislava.

BACKER *et al.* (1989) e REHMTHULA *et al.* (1992), no Canadá, analisando rins de 197 suínos abatidos com nefrite, encontraram o sorovar Bratislava em 32% dos animais e Pomona em 2,5%. Estas leptospiros foram identificadas como o genótipo Kennewicki e foram isoladas de seis culturas de um total de 61 rins cultivados.

Em Cuba e Portugal o sorovar Mosdok foi isolado de rins de suínos (ESPINO *et al.*, 1989; ROCHA, 1990). Nos EUA, BOLIN; CASSELIS (1990) e ZAMORA *et al.* (1990) isolaram o sorovar Bratislava. No Chile, VALDIVIA *et al.* (1991) isolaram os sorovares: San Martini, Pomona, Icterohaemorrhagiae e Canicola. Na Alemanha, SCHONBERG *et al.* (1992) isolaram o sorovar Bratislava de rins de suínos.

KAVANAGH (1991), na Irlanda, examinou fêmeas suínas descartadas por infertilidade, em granjas com elevados índice de descargas vulvares. Utilizou o teste de imunofluorescência para detectar leptospiros do sorovar Bratislava nos ovidutos e obteve resultados positivos, confirmados pelo isolamento em cultivo.

No continente Asiático, BAHAMAN *et al.* (1997) isolaram os sorovares Pomona e Tarassovi de suínos. Na Austrália há uma diversidade de leptospiros infectando suínos. Já foram isoladas e identificadas, neste país, os sorovares: Pomona, Tarassovi, Bratislava e Hurstbridge (PERRY; HEARDY, 2000).

No Brasil, GUIDA (1948) examinou 50 rins de suínos normais procedentes de várias localidades do interior do Estado de São Paulo e isolou três amostras de leptospiros, obtidas de um lote de seis suínos procedentes do Município de Rio Claro. Pelas características de cultura e de patogenicidade, as três amostras foram idênticas, mas diferiram sorologicamente dos sorovares Canicola e Icterohaemorrhagiae, esta última isolada de *Rattus norvegicus*.

Com a colaboração do Instituto Adolfo Lutz, da Cidade de São Paulo, GUIDA (1958) isolou o sorovar Hyos, proveniente de rins de suínos do Estado de São

Paulo. GUIDA (1958) isolou leptospiros dos rins de suínos aparentemente normais, procedentes do Município de Rio Claro, Estado de São Paulo, com reação sorológica para os sorovares: Grippytyphosa, Australis, Ballum, Canicola, Icterohaemorrhagiae e Tarassovi. GUIDA *et al.* (1959) investigaram surto de leptospirose suína em uma granja no Município de São Paulo, com a confirmação do sorovar Canicola através de teste de isolamento em cobaias e prova de SAM com a inoculação de líquido peritoneal, torácico e do estômago e também fragmentos do fígado e rins de um feto abortado.

SANTA ROSA *et al.* (1962) isolaram o sorovar Pomona da urina de uma fêmea suína que havia abortado. SANTA ROSA *et al.* (1962), a partir de 283 amostras de rins de suínos, aparentemente normais e abatidos para consumo humano em matadouro do Estado de São Paulo, isolaram cinco estirpes de leptospiros, sendo um sorovar Icterohaemorrhagiae e 4 pertencentes ao sorovar Hyos.

CASTRO *et al.* (1962) isolaram no Brasil o sorovar Canicola de rim suíno aparentemente normal, proveniente do Estado de São Paulo.

Originário de fetos suínos por abortamento em criações dos Estados de São Paulo e Paraná, foi isolado o sorovar Pomona (SANTA ROSA *et al.*, 1973).

OLIVEIRA *et al.* (1980) isolaram o sorovar Pomona de fetos abortados em granjas de suínos no Rio Grande do Sul e este tem sido reportado como causa de surtos de abortos.

OLIVEIRA *et al.* (1983) realizaram cultivos e exames histológicos de 604 rins de suínos colhidos aleatoriamente em frigoríficos no Rio Grande do Sul e encontraram cinco culturas positivas de leptospira, todas as quais foram confirmadas como pertencentes ao sorovar Pomona. Neste mesmo estado, o sorovar Pomona novamente foi isolado de fetos abortados (OLIVEIRA, 1988). Apesar do não isolamento de *Leptospira spp.*, por LARSSON *et al.* (1984) a partir de rins de suínos, diferentes sorovares têm sido isolados de fluidos e tecidos corporais de fetos suínos abortados.

FREITAS *et al.* (2004), em Londrina, Estado do Paraná, isolaram a leptospira sorovar Canicola em duas amostras de fígado, obtidos em abatedouro, de 36 fêmeas suínas naturalmente infectadas. SHIMABUKURO (2003), a partir de 88 amostras de rins de suínos abatidos em frigorífico localizado na região de Botucatu, Estado de São Paulo, apesar de não ter feito tipificação, suspeitou por sorologia do isolamento dos sorovares Icterohaemorrhagiae e Autumnalis. MIRAGLIA (2005) isolou cinco estirpes do fígado, órgãos reprodutivos e rins de 137 fêmeas suínas abatidas em frigorífico provenientes de granjas do Estado de São Paulo tipificadas como pertencentes ao sorogrupo Pomona.

Inquéritos sorológicos para leptospirose suína no mundo e no Brasil

VAN DER HOEDEN (1956), em inquéritos sorológicos para a leptospirose suína, em Israel, evidenciou títulos para o sorovar Canicola em quatro criações daquele país.

MICHINA; CAMPBELL (1969), na Escócia, investigaram 91 propriedades de criações de suínos onde examinaram, pela SAM, 695 animais, nos quais houve o predomínio para o sorovar Canicola (73,3%). Em 14 propriedades houve 79 reatores para o sorovar Icterohaemorrhagiae. MICHINA; CAMPBELL (1969) afirmaram que os sorovares de maior frequência de registro na espécie suína no mundo são: Pomona, Tarassovi, Canicola e Icterohaemorrhagiae.

PARLOV *et al.* (1971), em Bashkir, na Rússia, detectaram pela SAM em 347 suínos de granjas comerciais os sorovares Pomona, Tarassovi, Bataviae, Grippytyphosa e Saxkoebing. Os sorovares Pomona e Tarassovi estavam envolvidos em 83% das amostras reagentes.

Na Europa, a infecção por leptospirosas em suínos, pelo sorovar Australis, foi um problema emergente em alguns países como: Alemanha, Itália, França e Holanda (HATHAWAY; LITTLE, 1981; HARTMANN, *et al.*, 1984).

Nos EUA, Estado do Alabama, JENKINS *et al.* (1979) realizaram sorologia para a leptospirose suína em 627 animais com 19,3% de sororeagentes e os sorovares mais frequentes foram: Icterohaemorrhagiae, Canicola, Hardjo e Grippytyphosa. Foram identificados também, em menor número, os sorovares: Ballum, Autumnalis, Pyrogenes e Bataviae.

Na Escócia foram detectadas altas taxas de amostras reagentes para o sorovar Icterohaemorrhagiae, no entanto, o sorovar Canicola foi reportado na Irlanda e também na Escócia (HATHAWAY; LITTLE, 1981).

MILLER *et al.* (1990), nos EUA, no Estado de Iowa, em 578 casos de falhas reprodutivas de fêmeas suínas, evidenciaram sorologias positivas para *Leptospira interrogans* em 78% dos animais, os sorovares mais frequentes foram Kennewicki e Grippytyphosa.

Em levantamento sorológico conduzido com matrizes suínas no sul do Vietnã em 1990, as variantes de leptospirosas prevalentes foram: Autumnalis, Akiyama, Bratislava, Jez, Icterohaemorrhagiae, Kantorowicz, Pomona, Borgpetersenii Tarassovi, Kirschneri e Grippytyphosa. Variações na soroprevalência foram encontradas para os sorovares Bratislava e Icterohaemorrhagiae (BOQUIST *et al.*, 2005).

VAN TIL; DOHOO (1991), na Islândia, investigaram a associação entre títulos de anticorpos de leptospirosas e índices reprodutivos em fêmeas suínas, encontrando a predominância dos sorovares: Icterohaemorrhagiae, Bratislava, Autumnalis e

Pomona, nas respectivas proporções de 57,1%, 35,1%, 3,4% e 1,5%.

No Peru, o sorovar Canicola foi incriminado por evidências sorológicas como o de maior frequência na criação suína (PAZ-SOLDAN *et al.*, 1991).

PEREA *et al.* (1994), em inquérito sorológico para a leptospirose suína, examinaram 521 fêmeas originárias de 28 granjas da região sudoeste da Espanha, Província de Badajoz, encontrando 10,56% de animais sororeagentes em um total de 39,28% de criações afetadas, com a presença dos sorovares: Pomona (6,53%), Castellonis (1,15%), Sejroe (1,15%), Grippytyphosa (0,96%), Australis (0,38%), Icterohaemorrhagiae (0,19) e Hebdomadis (0,19%).

Na Austrália, CHAPPEL (1998) examinou 10.440 soros de suínos abatidos em Victória e encontrou a prevalência de 3,7 % sororeagentes para o sorovar Pomona. Neste país, em suínos selvagens, do total de 195 animais examinados, 20% soroconverteram para a leptospirose. Destes, 63% foram reagentes para o sorovar Pomona e somente dois de 195 animais reagiram para o sorovar Hardjo. O restante dos animais soroconverteram para: Canicola, Copenhageni, Grippytyphosa, Szwajizak, Tarassovi e Zaroni (MASON *et al.*, 1998).

No Japão, KAZAMI *et al.* (2002) investigaram a soropositividade em fêmeas suínas de dois criatórios das cidades de Gnuma e Chiba com nascimento de leitões fracos, prematuros e natimortos. Os resultados revelaram elevados títulos para os sorovares Copenhageni, Canicola e Icterohaemorrhagiae.

No Brasil, no Estado de São Paulo, SANTA ROSA *et al.* (1969) e SANTA ROSA *et al.* (1970) constataram o predomínio de suínos sororeatores para o sorovar Pomona. SANTA ROSA *et al.* (1973) identificaram aglutininas para os sorovares Pomona, Guidae, Canicola, Icterohaemorrhagiae e Tarassovi em suínos dos Estados de São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. Anticorpos para o sorovar Pomona foram constatados por OLIVEIRA (1977), no Rio Grande do Sul e Santa Catarina; RAMOS; LILENBAUM (2002), no Rio de Janeiro; e GIORGI *et al.* (1981), no Estado de São Paulo. LARSSON *et al.* (1984), em 500 suínos abatidos provenientes dos Estados de São Paulo, Paraná e Santa Catarina, verificaram 8,40% de animais soro positivos para os sorovares Icterohaemorrhagiae e Pomona. OLIVEIRA (1988), no Rio Grande do Sul, encontrou predomínio de animais sororeatores para os sorovares Icterohaemorrhagiae e Pomona. FARIA *et al.* (1989) observaram 7,70% de animais soro positivos, com prevalência do sorovar Pomona entre 610 matrizes, provenientes de 63 granjas tecnificadas de microrregiões do Estado de Minas Gerais.

No Rio Grande do Sul, OLIVEIRA *et al.* (1993) e OLIVEIRA *et al.* (1995) verificaram maior frequência de

suínos reatores para os sorovares Bratislava e Icterohaemorrhagiae. LIMA (1996), no Rio Grande do Sul, constatou 42,2% de reatores para a leptospirose suína com 1.545 suínos provenientes de 83 granjas. Destas, 31 propriedades apresentaram transtornos reprodutivos, os sorovares predominantes foram Bratislava e Icterohaemorrhagiae.

LANGONI *et al.* (1995) encontraram 27,30% de positividade para a leptospirose em suínos de diferentes procedências do Estado de São Paulo, com predominância do sorovar Icterohaemorrhagiae.

SOUZA (2000), em estudo da prevalência de *Leptospira interrogans* em reprodutores suínos no Estado de Goiás, identificou como sorovares mais importantes: Icterohaemorrhagiae, Bratislava, Grippotyphosa, Djasiman, Autumnalis, Pomona, Hardjo, Tarassovi, Pyrogenes, Canicola e Australis, nesta ordem.

FÁVERO *et al.* (2002), em estudo retrospectivo de exames sorológicos efetuados em suínos com suspeita clínica em amostras colhidas no período de 1983 a 1987, identificaram como predominantes os sorovares Grippotyphosa e Icterohaemorrhagiae, em Minas Gerais; Pomona, no Rio Grande do Sul; Pomona e Icterohaemorrhagiae, em Pernambuco e Rio de Janeiro; Autumnalis, no Ceará; e Icterohaemorrhagiae em Goiás, Paraná, Santa Catarina e São Paulo.

RAMOS; LILENBAUM (2002), em 18 criações de suínos tecnificadas localizadas no Estado do Rio de Janeiro, encontraram a predominância dos sorovares: Icterohaemorrhagiae (28,48%), Pomona (11,97%), Copenhageni (9,69%), Tarassovi (6,55%), Hardjo (4,56%), Bratislava (2,56%) e Wolffi (2,28%).

SHIMABUKURO (2003) considerou uma maior importância epidemiológica no Brasil para os sorovares: Icterohaemorrhagiae, Autumnalis, Djasiman e Hebdomadis, considerados não adaptados aos suínos, portanto, oriundos de infecção acidental (ELLIS, 1992).

No Estado de São Paulo, AZEVEDO *et al.* (2006), em uma granja de suínos com 164 fêmeas, encontraram 16,5% soropositivas para pelo menos um sorovar de uma coleção de 24 testados, e os mais freqüentes foram: Hardjo (Hardjobovis), com 54,2% aos animais sororeagentes. Outros sorovares reagentes e suas respectivas freqüências foram: Shermani 16,6%, Bratislava 12,5%, Autumnalis 12,5% e Icterohaemorrhagiae 4,2%.

Patogenia da leptospirose suína

A suscetibilidade do suíno em contrair a infecção por leptospirose foi conhecida em 1944, quando Gsell, na Suíça, demonstrou a etiologia da meningite em leitões (SANTA ROSA *et al.*, 1962).

A penetração das leptospirose nos suínos ocorre basicamente pela pele lesada e mucosas. O período de incubação é de 2 a 5 dias, ocorrendo disseminação hematogênica com localização e proliferação em órgãos parenquimatosos, particularmente, fígado, rins, baço e, algumas vezes, as meninges (ROSE, 1966). A leptospiremia dura, em geral, de dois a três dias, há uma fase febril discreta e, já no quarto dia, as leptospirose estão presentes nos rins onde localizam-se no lúmen dos túbulos proximais, causando nefrite intersticial (CORREA; CORREA, 1992). Também penetram e multiplicam-se nos fetos, podendo levar à morte e reabsorção fetal, abortamento ou prole fraca. Embora existam muitos sorovares de leptospirose, somente alguns são usualmente endêmicos em determinadas regiões. As leptospirose tendem a persistir em lugares como túbulos renais, olhos e útero, onde a atividade de anticorpos é mínima (BASTOS, 2006; SARAZÁ; VAZCAÍNO, 2002).

ELLIS *et al.* (1986) constataram a persistência de leptospirose em fêmeas suínas que abortaram, confirmando a presença da bactéria nos rins e tecidos genitais em até 147 dias após o abortamento. Quando a infecção acontece durante o terceiro trimestre de gestação, pode ocorrer produção de anticorpos específicos que, ocasionalmente, superam a manifestação da doença (BASTOS, 2006; BORDIN, 1992; CORREA; CORREA, 1992; DANNENBERG *et al.*, 1975; EDWARDS, 1979; ELLIS, 1999; FAINE, 1982; ROSE, 1966). SOTO *et al.* (2006), em fêmeas suínas desafiadas com *Leptospira interrogans*, sorovar Canicola, relataram a transmissão vertical da leptospirose suína com o nascimento de leitões saudáveis e identificação da positividade pela técnica de PCR em diversos órgãos destes animais.

Os leitões que morrem por leptospirose apresentam anemia, às vezes, icterícia; petéquias e sufusões subserosas e submucosas; esplenomegalia; aumento do volume hepático e áreas amareladas irregulares; rins congestos aumentados de volume, com hemorragias corticais em casos bem recentes, e com focos necróticos acinzentados, quando o período de estado passou de sete a dez dias, porém sem aderência de cápsula renal. Em poucos casos mais graves, há também petéquias pleurais e hepatização vermelha, em alguns lóbulos pulmonares, e petéquias epi e endocárdicas. Os linfonodos costumam estar aumentados de volume e edematosos (BORDIN, 1992; CORREA; CORREA, 1992).

A leptospirose nos suínos pode se apresentar basicamente nas formas aguda e crônica. Na forma aguda, pode ocorrer febre e mastite focal não supurativa e leptospirúria em animais adultos. Em suínos jovens, principalmente leitões, pode ocorrer febre, anorexia, icterícia, hemoglobínúria e alta mortalidade, principalmente de recém-nascidos. Geralmente, o sorovar associado com este quadro é o Icterohaemorrhagiae. Também nos animais jovens,

durante a fase de aleitamento, podem ocorrer casos de encefalite caracterizados por incoordenação motora e acessos convulsivos com movimentos de pedalamento (FAINE, 1982).

Na forma crônica da leptospirose suína, comum nos animais adultos, pode ocorrer a leptospirose, geralmente com o sorovar Pomona, sendo os suínos considerados hospedeiros de manutenção. A infertilidade, com a ocorrência de abortamentos e natimortos, é comum aos sorovares Canicola, Pomona e Icterohaemorrhagiae (BASTOS, 2006; ELLIS, 1999).

A ocorrência da leptospirose em uma criação de suínos no setor de gestação resulta em elevado aumento da infertilidade das fêmeas reprodutoras como retornos de cio acíclicos, anestro e ocorrência de abortamentos, prejudicando a taxa de parto do plantel (EDWARDS, 1979). O número de abortamentos em fêmeas recém-infectadas pode chegar a alguns casos em mais de 20%, geralmente nas jovens e recém-adquiridas. As fêmeas mais velhas geralmente ficam imunes. Entretanto, na primeira ocorrência da doença no plantel, todas as faixas etárias de fêmeas podem abortar. As fêmeas abortam somente uma vez, desenvolvendo suas gestações posteriores normalmente (DANNEMBERG *et al.*, 1975). No setor de maternidade, são comuns os partos distóclicos, leitegadas pequenas, baixo número de nascidos totais, mumificação fetal, natimortalidade e nascimento de leitões fracos que não sobrevivem, aumentando significativamente o índice de mortalidade destes animais e reduzindo o número de leitões desmamados por porca/ano (EDWARDS, 1979). Estes dados foram confirmados por FERREIRA NETO *et al.* (1997) em que também relataram um número elevado de nascimento de leitões debilitados de fêmeas suínas sororeagentes para o sorovar Icterohaemorrhagiae.

Importância da leptospirose suína em saúde pública

A primeira referência encontrada na literatura sobre leptospirose em suínos é de Wagener em 1942 (GUIDA, 1948) que descreveu na Alemanha a transmissão da doença ao homem. No Brasil, um dos primeiros relatos de uma possível transmissão da leptospirose suína ao homem foi feito por GUIDA *et al.* (1959) em um surto de leptospirose suína numa granja da cidade de São Paulo, onde dois tratadores dos suínos desta criação apresentaram títulos de aglutininas de 1:400 e 800 para o sorovar Canicola, sem, no entanto, referirem sintomas característicos da leptospirose.

A leptospirose é considerada doença de risco ocupacional, atingindo diferentes categorias profissionais, como trabalhadores em arrozais e canaviais, minas, abatedouros e saneamento, além de tratadores de animais. Essas atividades geralmente são executa-

das na ausência de recursos tecnológicos e de equipamentos de segurança, por mão-de-obra desqualificada e mal remunerada, o que aumenta ainda mais o risco da infecção ser contraída (ALMEIDA *et al.*, 1994).

CAMPAGNOLO *et al.* (2000) analisaram um surto de leptospirose com 240 habitantes no Missouri (EUA), associado com 1.700 suínos infectados pela doença e concluíram que a leptospirose representou um risco para os produtores e funcionários que abatem suínos. Procedimentos como higiene adequada das instalações, saneamento e educação em saúde dos funcionários foram medidas essenciais para a redução do risco de exposição por leptospirose.

Os produtores e funcionários que trabalham diretamente no abate de suínos têm risco ocupacional de adquirirem a leptospirose suína (BASTOS, 2006; MÉRIEN; ARTHARID, 2005a).

URIBE *et al.* (2003), na cidade de Manizales, Colômbia, examinaram 51 trabalhadores de granjas de suínos e 45 magarefes de abatedouro de suínos e constataram 3,9% dos funcionários das granjas reagentes para os sorovares Canicola, Icterohaemorrhagiae e Hardjopratjino. Para os trabalhadores do abatedouro, 9,8% foram sororeagentes para o sorovar Hardjopratjino.

GIRIO *et al.* (1987) examinaram 191 soros sanguíneos de suínos e 18 de tratadores destes animais, com o objetivo de estudar surtos de leptospirose suína que ocorreram no período de outubro de 1986 a julho de 1987, em 3 granjas produtoras de suínos, localizadas no Município de Viradouro, Estado de São Paulo, Brasil. Os resultados laboratoriais, através da técnica de SAM, revelaram 7 tratadores e 147 suínos reagentes para os sorovares Pomona e Icterohaemorrhagiae. Os 7 tratadores apresentaram sintomas característicos de leptospirose como: febre, mialgia, cefaléia, anorexia e icterícia. Nas três granjas, os surtos de leptospirose humana e suína foram correlacionados aos partos distóclicos, o que geralmente levou o tratador a auxiliar no trabalho de parto com a realização de toque nas fêmeas suínas, muitas vezes, sem proteção para as mãos e braços. Em todas as propriedades também havia infestação por roedores.

Diagnóstico da leptospirose suína

O diagnóstico da leptospirose suína pode ser realizado através de sinais epidemiológicos da doença, clínicos dos animais e confirmados por diferentes métodos laboratoriais baseados na detecção direta ou indireta do agente (FAINE *et al.*, 1999).

Para a determinação da ocorrência da leptospirose suína em um rebanho, indica-se a associação de meios diagnósticos, ou seja, a combinação de provas sorológicas e bacteriológicas (LARSSON *et al.*, 1984).

Diagnóstico epidemiológico

A epidemiologia da leptospirose suína está estreitamente vinculada a fatores ambientais que dão lugar a um foco de infecção amplo, ou seja, uma estrutura ecológica que alimenta a perpetuação do agente. As leptospirosas estão muito distantes de serem microrganismos de vida independente. É sabido que alguns sorovares se adaptam a uma vida parasitária, e estas leptospirosas podem persistir e até multiplicar-se em um meio ambiente favorável durante vários meses. São microorganismos muito delicados e muito sensíveis às adversidades do ambiente: como desinfetantes, luz solar, temperaturas elevadas ou muito baixas. São conhecidos múltiplos sorovares, cuja patogenicidade e metabolismo tendem a variar ligeiramente, porém são comuns a todos a necessidade de umidade e extrema sensibilidade ao meio ambiente. A umidade passa a ser então um fator de grande importância epidemiológica na leptospirose suína. Como as leptospirosas saem do corpo do hospedeiro, principalmente pela urina, a transmissão exige exposição à água, fomites e outros materiais do ambiente contaminados pela urina dos animais infectados (SZYFRES, 1976).

Como a existência da leptospirose suína está determinada pelo grau de umidade, os fatores climáticos como estação de chuvas, de temperatura, de vento e umidade relativa do ar influem de maneira importante na epidemiologia da doença. Ecologicamente, as regiões tropicais e subtropicais são mais favoráveis para a doença do que as regiões temperadas, secas e frias (FAINE, 1982).

Quando a relação hospedeiro-agente oferece uma saída a este segundo, como a urina na leptospirose suína, o hospedeiro se converte em reservatório. Este é uma entidade epidemiológica de grande importância no ciclo da infecção (SZYFRES, 1976).

A idade dos suínos e a sua categoria, principalmente as fêmeas suínas, influem profundamente na presença da leptospirose em uma granja. A gama de espécies susceptíveis, sejam mamíferos ou não, parece interminável. No caso dos suínos, os roedores, muito comuns nas granjas devido à abundância de alimento e abrigo, são importantes reservatórios de diversos sorovares de leptospirosas. Através da anamnese e investigação no local realizada com os funcionários e/ou proprietários das granjas de suínos, para avaliar a taxa de ação de roedores, são informações importantes que podem auxiliar no diagnóstico epidemiológico da leptospirose (FAINE, 1982; SIMÕES, 1986).

A densidade da população de animais, em geral bastante alta nas criações de suínos tecnificadas, assume característica epidemiológica fundamental que influi na presença da leptospirose suína. À medi-

da que aumenta o número de indivíduos por unidade de superfície, acrescenta-se o risco de exposição por contato direto a fonte comum. Um pequeno número de portadores em um ambiente úmido pode contaminar rapidamente todo o meio, tornando-se difícil que um indivíduo escape da exposição (SZYFRES, 1976).

Na suinocultura, assume grande importância a aquisição de fêmeas reprodutoras, oriundas de granjas ou de exposições de animais, onde a leptospirose pode estar presente. A introdução destes animais em novas unidades favorecerá a disseminação das leptospirosas. Veículos e visitantes também podem ser meios de transmissão da leptospirose suína (MORES, 1999; SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

Diagnóstico clínico

Geralmente a leptospirose suína, na sua forma clínica, passa despercebida pelos tratadores, principalmente nos animais adultos. Em suínos jovens, os sinais clínicos como febre, anorexia, icterícia e hemoglobinúria podem ser sugestivos da doença (CORREA; CORREA, 1992). Nas fêmeas suínas, os sinais clínicos afetam a esfera reprodutiva com a ocorrência de abortamentos, partos distócicos, leitegadas pequenas, baixo número de nascidos totais, mumificação fetal, natimortalidade e nascimento de leitões fracos que não sobreviverão, aumentando significativamente o índice de mortalidade (EDWARDS, 1979). Outras patologias como a brucelose, parvovirose, peste suína e pseudorraiva também podem determinar quadros semelhantes (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da leptospirose suína pode ser realizado por diferentes métodos laboratoriais na detecção direta ou indireta do agente ou do seu material genético (FAINE *et al.*, 1999; SANTA ROSA *et al.*, 1970).

Com a observação de sintomas e lesões de leptospirose suína, duas formas principais de diagnóstico laboratorial direto podem ser utilizadas: a primeira por colheita de sangue heparinizado e urina, para exame ao campo escuro ou contraste de fase. O sangue é examinado a fresco entre lâmina e lamínula; a urina é submetida a exame direto e após enriquecimento por centrifugação a 5.000 rpm por meia hora, decantando e examinando o sedimento. Este teste é limitado porque possui baixa sensibilidade, necessidade de observador experiente, eliminação intermitente de leptospira pela urina e lise pelo pH ácido da urina (BOLIN *et al.*, 1989; THIERMANN, 1980; VASCONCELLOS, 1979). A segunda forma pode ser o cultivo do agente em meio bacteriológico como o de Fletcher, ou por inoculação em cobaias e hamsters (CORREA; CORREA,

1992). A cultura de leptospira de fluidos corporais é a forma mais adequada, mas esta técnica pode levar mais de seis meses (OLIVEIRA, 1988), é muito laboriosa, com uma baixa taxa de isolamento. O diagnóstico post mortem pode falhar, pois as leptospiros podem morrer antes da inoculação no meio de cultura (SHIMABUKURO *et al.*, 2003). Contudo, o método que permite o diagnóstico definitivo é o isolamento do microrganismo, pois propicia a identificação do sorovar infectante que é necessário para a condução de estudos epidemiológicos e profiláticos da doença (FAINE *et al.*, 1999; VASCONCELLOS, 1987).

A técnica de PCR é específica, sensível e rápida para o diagnóstico da leptospirose suína, sendo um importante meio de diagnóstico, bem como para investigações epidemiológicas (BAL *et al.*, 1994; KEE *et al.*, 1994; MÉRIEN *et al.*, 1995; RAMADASS *et al.*, 1997; SENTHILKUMAR; RAMADASS, 2001).

As técnicas de biologia molecular estão ocupando lacunas de sensibilidade e praticidade das outras provas diagnósticas utilizadas na pesquisa de leptospiros. O DNA, uma molécula muito estável, pode ser facilmente detectado mesmo em amostras autolisadas e/ou contaminadas, viabilizando o diagnóstico rápido e sensível, particularmente nos casos em que outras provas seriam inviáveis (LANGONI, 1999).

A análise de fragmentos de restrição e variações da técnica de PCR, como Arbitrarily Primed PCR, Low Stringency PCR, IS 1533 Based PCR e Ligase Mediated PCR, tem permitido a identificação e caracterização de leptospiros isoladas, para diagnóstico e propósitos epidemiológicos (BROWN; LEVETT, 1997; LETOCART *et al.*, 1997; LEVETT, 2004; PALANIAPPAN *et al.*, 2005; REDSTONE; WOODARD, 1996; ZUERNER *et al.*, 1995)

Apesar das várias técnicas disponíveis e as que estão sendo desenvolvidas para o diagnóstico da leptospirose, a SAM ainda é a mais praticada, principalmente em suínos. A SAM é o método de referência preconizado pela Organização Mundial da Saúde (FAINE *et al.*, 1999). A SAM é um teste considerado sorogrupo específico e a sua interpretação é complexa devido às reações cruzadas que acontecem entre sorogrupos distintos, principalmente na fase aguda da doença (FAINE, 1994; RENTKO; CLARK; ROSS, 1992; MÉRIEN; ARTHARID, 2005a). A interferência no diagnóstico também tem ocorrido com o uso de vacinas polivalentes (OLIVEIRA, 1999). Considera-se importante para a interpretação dos resultados o histórico do uso de vacinas contra a leptospirose suína nas reprodutoras que podem apresentar títulos de anticorpos vacinais. A vacina estimula a formação, principalmente, de IgG, mas por um período inicial também é produzido a IgM, a qual é detectada prioritariamente no teste de SAM. No entanto, os títulos vacinais detectáveis no teste da SAM não

ultrapassam a 1:400 e tendem a diminuir até atingir níveis não perceptíveis a SAM em, aproximadamente, dois meses. Isso não impede que o suíno esteja protegido pelo período de até seis meses, através da formação de IgG estimulado pela vacinação (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

A técnica de ELISA apresenta como vantagens a utilização apenas de frações bacterianas, não necessitando de antígenos vivos, além da possibilidade de detectar especificamente anticorpos da classe IgM e IgG, e permitir a correlação entre os resultados e o tempo da infecção (HARTMAN *et al.*, 1984; THIERMAN, 1984; YAN *et al.*, 1999).

O método de ELISA, apesar de não ser praticado na rotina do diagnóstico da leptospirose, foi desenvolvido e adaptado por MENDONZA; PRESCOTT (1992) que empregaram o filamento axial da *Leptospira interrogans*, sorovar Canicola para a aplicação da técnica.

Diversos testes de diagnóstico laboratorial mais sensíveis e específicos que os testes convencionais em uso têm sido estudados, como a técnica de diagnóstico precoce que utilizou anticorpos fluorescentes dirigidos contra uma proteína de membrana (LipL32) existente somente em sorovares patogênicos (LUDTKE *et al.*, 2002).

GENOVEZ *et al.* (2001) avaliaram a reação de contraímunoeletroforese como teste gênero-específico para diagnóstico da leptospirose suína. O procedimento apresentou segurança, rapidez e facilidade de execução com baixo custo, sendo ideal para a análise de grande número de amostras.

Cadeia epidemiológica da leptospirose suína

Os suínos são considerados reservatórios de leptospiros, inclusive para outras espécies e para o homem, por apresentarem algumas particularidades como:

- quando infectados, apresentam prolongado período de leptospiremia, que não é acompanhado de sintomas;
- a urina, aos 20-30 dias após a infecção, contém alta concentração de leptospiros viáveis;
- podem eliminar leptospiros na urina por período superior a um ano (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

A aquisição de fêmeas e machos para reprodução originários de outras granjas assume um importante papel na transmissão da leptospirose suína, com o risco de serem adquiridos animais portadores da doença (MORES, 1999).

Ambientes por onde circulam roedores são constantemente contaminados também por leptospiros eliminadas pela urina destes animais (SANTA ROSA *et al.*, 1980). O *Rattus norvegicus* ocupa uma posição de destaque na transmissão da leptospirose suína, sendo uma importante fonte de infecção (VASCONCELLOS, 1987).

Os suínos infectam-se através do contato com água ou alimentos contaminados, com urina, fetos abortados e descargas uterinas de animais portadores. A infecção pode ocorrer pelas vias oral, venérea, pele lesada, conjuntiva ou outras mucosas (SANTA ROSA *et al.*, 1980).

Entre 30 e 60 dias após a infecção, a urina de um suíno infectado pode conter grande quantidade de leptospiros que contribuirão para a disseminação do agente numa granja. Os portadores podem eliminar leptospiros intermitentemente, até vários meses após a infecção (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999).

Assume importância na suscetibilidade da leptospirose suína as primíparas ou marrãs, originárias da própria granja ou recém-adquiridas, que podem abortar. Na primeira entrada da leptospirose suína em uma granja, fêmeas mais velhas podem também ser afetadas, com quadros de abortamento, elevada taxa de mumificação fetal, natimortalidade e leitões com escassa vitalidade. Os leitões lactantes infectados por leptospiros apresentam debilidade geral. Animais mais velhos, principalmente na fase de recria e terminação, são pouco susceptíveis à doença (DANNENBERG *et al.*, 1975).

Controle e prevenção da leptospirose suína

O controle da leptospirose suína é baseado na imunização de suscetíveis, nas ações sobre as fontes de infecção, visando a diminuição da quantidade de leptospiros lançadas no ambiente e na identificação e eliminação dos fatores que ampliam a sobrevivência do agente em ausência de parasitismo. (GUIMARÃES, 1983).

A prevenção da leptospirose suína é largamente dependente de medidas de saneamento da granja e de diagnóstico da doença, que muitas vezes são difíceis de serem implementadas principalmente em regiões onde a suinocultura não é tecnificada (DELBEM *et al.*, 2004b). Partindo do conceito que as leptospiros são sensíveis a diversos detergentes e desinfetantes, programas de desinfecção na granja com a realização de vazio sanitário no sistema "all in all out", "tudo dentro, tudo fora" são medidas importantes na eliminação de leptospiros presentes nas instalações das granjas suinícolas (SOBESTIANSKY *et al.*, 1999). Dentro das ações de saneamento, PIFFER *et al.* (1998) afirmaram que uma granja de suínos oferece múltiplas formas para a viabilidade, permanência e transmissão da leptospirose através de características favoráveis do ambiente, do manejo e das instalações. DELBEM *et al.* (2004b) relataram que as leptospiros são lançadas ao meio ambiente principalmente através da urina de roedores, e que os microrganismos encontram nas coleções de águas paradas, representadas por áreas alagadiças, bebedouros do tipo canaletas e reservató-

rios de água não higienizados periodicamente, condições para sobreviver e meios para alcançar um suíno suscetível. Assim sendo, a sugestão de intervenção seria a drenagem das áreas alagadiças próximas às instalações dos suínos, a substituição dos bebedouros do tipo canaletas pelos automáticos e a higienização periódica dos reservatórios de água. Quando não for possível a troca por bebedouros automáticos, sugere-se um programa de higienização periódica dos bebedouros do tipo canaletas, pois tal prática parece ter sido eficiente para os reservatórios de água. Adicionalmente, recomenda-se a adoção de programa de controle de roedores. Neste último item, as ações de combate incluem a modificação ambiental, as medidas preventivas (construções à prova de roedores), as medidas ofensivas, uso técnico de raticidas e a educação em saúde que pressupõe a introdução de novos hábitos culturais. A presença de estirpes de roedores geneticamente resistentes à warfarina já foi confirmada no Brasil (CARVALHO NETO, 1986).

Em granjas de suínos positivas para a leptospirose, a erradicação da doença é difícil. Programas de descarte de fêmeas acima de seis partos e comprovadamente sororeagentes para a leptospirose suína podem contribuir para a diminuição das fontes de infecção (SOTO *et al.*, 2006). Quando da instalação de um surto de leptospirose, o tratamento inicial com estreptomicina (ALT; BOLIN, 1996) é medida capaz de prevenir quadros de abortamento. O uso subsequente de antibiótico à base de oxitetraciclina, principalmente, misturado à ração dos animais, tem provocado pequena modificação favorável no quadro da infecção (EDWARDS; DAINES, 1979). Outros antibióticos têm sido ensaiados para o tratamento da leptospirose. SANTOS *et al.* (2001) detectaram resultados satisfatórios em hamsters tratados com uma única aplicação de 25 mg/kg de peso vivo do ceftiofur sódico, a infecção renal foi eliminada em 48 dos 50 animais infectados com diferentes concentrações de leptospiros. Apesar deste resultado satisfatório, a estreptomicina ainda persiste como antibiótico de eleição para o tratamento da leptospirose animal.

Emprego de vacinas no controle da leptospirose suína

As doenças só ocorrem como consequência do desequilíbrio da relação defesa do hospedeiro e agente infectante. Nos sistemas intensivos de criação de suínos, a microbiota dos animais varia grandemente e, conseqüentemente, também varia a resistência dos indivíduos contra as doenças. Após a aplicação de uma vacina, espera-se que os animais desenvolvam imunidade suficiente para não adoecerem quando do contacto com o agente infeccioso. Eventualmente, a vacinação não impede o desenvolvimento da doença,

mas ela apresenta uma evolução menos severa e não determina prejuízos econômicos (CARVALHO, 2005).

As vacinas anti-leptospirose suína disponíveis no mercado brasileiro são constituídas de bactérias íntegras inativadas polivalentes. Os sorovares comumente presentes são: Canicola, Icterohaemorrhagiae, Copenhageni, Pomona, Grippytyphosa e Bratislava. O esquema de vacinação preconizado baseia-se na aplicação de duas doses nas marrãs ou primíparas, sendo a primeira aos 28 e, a segunda, 14 dias da cobertura, respectivamente. Para matrizes acima de um parto, a vacinação deve ocorrer durante a lactação, aproximadamente 14 dias antes da cobertura ou na primeira semana de lactação. Para os machos, a vacinação deve ser semestral após a aplicação das duas doses iniciais da vacina (CARVALHO, 2005).

Mesmo com risco para a saúde pública e reversão da doença, FISH; KINGSCOTE (1973) avaliaram a proteção de uma vacina viva em marrãs.

DOBSON; DAVOS (1975) avaliaram a persistência de títulos de aglutininas pós-vacinação por quatro meses após a aplicação de vacinas comerciais. HODGES (1977) trabalhou com 24 suínos, sendo que 14 foram imunizados com aplicações repetidas de bacterinas de leptospiros do sorovar Pomona, durante um período de três semanas, e dez foram grupo controle. Após cinco dias da última dose da vacina, todos os animais vacinados e o grupo controle foram expostos a infecção natural de leptospiros durante 12 semanas. Não foi observado quadro de leptospiruria e lesões nos rins dos animais vacinados, porém, no grupo controle, todos apresentaram leptospiruria.

Vacinas anti-leptospirose utilizadas em seres humanos demonstraram que os títulos de anticorpos foram muito menores que os desenvolvidos na infecção natural, e a soronconversão ocorreu com frequência entre 20 e 60% nos indivíduos vacinados (FUKUMURA, 1984). Entretanto, a proteção foi reportada como alta em algumas populações e as taxas de eficácia da vacina ficaram entre 60 e 100% (MARTINEZ *et al.*, 1998; NOMURA *et al.*, 1971; SANCHEZ *et al.*, 2002; TORTEN *et al.*, 1973).

WHYTE *et al.* (1982) observaram uma significativa queda na taxa de abortamento e de mortalidade fetal em suínos vacinados com duas vacinas comerciais contra a leptospirose suína.

Apesar das limitações das vacinas contra a leptospirose, FRANTZ *et al.* (1989) relataram redução na taxa de natimortos em rebanhos de suínos tratados com bacterinas contendo cinco ou seis sorovares. BEY; JOHNSON (1993) encontraram títulos de anticorpos protetores satisfatórios em suínos tratados com bacterinas pentavalentes. NGUYEN *et al.* (1998) detectaram diferenças significativas na produção de aglutininas em

leitões vacinados contra a leptospirose suína associando esta variação da resposta imunológica às diferenças raciais dos animais.

É sabido que as vacinas contra a leptospirose em suínos previnem a doença. Entretanto, a especificidade dos sorovares limita a eficiência de vacinas mortas com células íntegras (KOIZUMI; WATANABE, 2005).

No Brasil, no Município de Santa Cruz do Sul, Estado do Rio Grande do Sul, LOBO *et al.* (2004) admitiram que a alteração observada na predominância nos sorovares de leptospiros predominantes em testes sorológicos efetuados em suínos deveu-se da prática da vacinação.

Perspectivas de novas vacinas contra a leptospirose suína

Existe o consenso de que a proteção conferida por bacterinas anti-leptospira é sorovar específica (PRESCOTT *et al.*, 1991), no entanto, já foi observada a proteção cruzada entre representantes de um mesmo sorogrupo (COSTA *et al.*, 1998; TABATA *et al.*, 2002).

GONZALEZ *et al.* (2005), em Cuba, detectaram resultados de proteção satisfatórios com a utilização de bacterinas formuladas com *Leptospira interrogans*, sorovar Ballum, isolada de casos clínicos.

As proteínas, especialmente as de membrana externa e de superfície das leptospiros patogênicas, são antígenos efetivos para a produção de vacinas anti-leptospirose. A identificação destas proteínas que podem ser conservadas por longos períodos e promover proteção cruzada contra vários sorovares tem se tornado um dos maiores pontos de interesse para o desenvolvimento de vacinas anti-leptospirose no mundo (HAAKE *et al.*, 1991; HAAKE *et al.*, 1993; SHANG *et al.*, 1998).

A proteína 1 de leptospira é um componente de grande virulência da bactéria e estimulador do sistema imunológico (BRANGER, 2001; LEE *et al.*, 2000; ZUERNER *et al.*, 1991). Esta proteína é uma secreção extracelular das leptospiros e indutora de produção de anticorpos monoclonais envolvidos diretamente com a proteção contra a leptospirose (FAINE, 1999; SEGERS *et al.*, 1990).

BRANGER (2001) constatou que o extrato da proteína 1 da *Leptospira interrogans* sorovar Autumnalis determinou proteção cruzada em hamsters frente a outros sorovares heterólogos; destacando que a utilização da proteína 1 poderá representar uma nova geração de vacinas contra a leptospirose.

A utilização de proteínas de membrana da leptospira como a LipL32 é um caminho promissor na confecção de vacinas, pois esta é uma das proteínas mais abundantes na bactéria com grande imunogenicidade, induzindo exuberante produção de aglutininas em vários sorovares de leptospiros patogênicas (KOIZUMI; WATANABE, 2005).

Dentro de uma concepção de vacinas anti-leptospirose a partir de LPS, há uma diversidade de antígenos de leptospirosas patogênicas (FAINE *et al.*, 1999). Entretanto, soros de indivíduos vacinados com vacinas compostas por LPS podem reagir com antígenos de leptospirosas não patogênicas como a *Leptospira biflexa* sorovar Patoc (ADAMIANO; BARBUDIERI, 1968). A reação cruzada, conferindo proteção a partir de soros de indivíduos vacinados com a vacina de LPS, é a base do seu desenvolvimento (TURNER, 1968).

MIDWINTER *et al.* (1990) detectaram resposta imunológica em hamsters com a utilização de vacinas anti-leptospirose compostas por LPS de leptospirosas dos sorovares Pomona e Hardjo associadas a imunocombinado com a ocorrência de produção máxima de títulos aglutinantes entre 6 e 10 semanas após a aplicação da vacina.

As vacinas de subunidade de leptospirosas são uma opção para a realização de investigações, pois normalmente são constituídas por antígenos que estimulam a imunidade como os LPS e seus glicolipídios, lipoproteínas, proteínas de membrana, fosfolípidos (FL), e o peptidoglicano (PG) (CINCO *et al.*, 1996).

SONRIER *et al.* (2000), em hamsters tratados com LPS de leptospirosas, observaram proteção completa contra sorovares homólogos e proteção parcial para sorovares heterólogos.

KOIZUMI; WATANABE (2004) desenvolveram uma nova vacina contra a leptospirose com a identificação de duas lipoproteínas imunogênicas homólogas, a Lig A e a Lig B, obtidas da *Leptospira interrogans* sorovar Manilae, estirpe UP- MMC- NIID. Estas lipoproteínas estimularam a produção de anticorpos anti Lig A e Lig B, conferindo proteção em hamsters contra sorovares heterólogos.

DELBEM (2004a) comprovou em hamsters que a subunidade de LPS do sorovar Canicola associada ao monofosforil lipídio A, extraído da bactéria nas concentrações de 0,1 e 1,0 nmol, protegeu os animais desafiados com a estirpe homóloga. Os animais sobreviventes ao desafio não apresentaram leptospirosas nos rins no período de observação empregado.

Geralmente, a imunidade protetora conferida é sorovar específica, devido à grande variação dos antígenos LPS presentes nos diversos sorovares de leptospira (HAAKE; MATSUNAGA, 2005).

Acredita-se que, em breve tempo, vacinas anti-leptospirose constituídas por LPS da bactéria poderão ser utilizadas e comercializadas para seres humanos e animais domésticos (HAAKE; MATSUNAGA, 2005).

A habilidade dos novos conhecimentos da pesquisa científica para determinar a seqüência do genoma das bactérias está abrindo um novo caminho para o desenho de novas vacinas, que poderão ser relevantes para o tratamento e prevenção de infecções

bacterianas, incluindo-se a leptospirose (PLOTKIN, 2005; YOU *et al.*, 1998).

YOU *et al.* (1998) desenvolveram vacinas anti-leptospirose a partir do DNA plasmídial de *Leptospira interrogans*, sorovar Lai e encontraram elevada produção de anticorpos específicos. A imunoproteção contra a leptospirose foi conferida também em mini suínos (YOU *et al.* 1998).

GAMBERINI *et al.* (2005) trabalharam com a seqüência de genes de *Leptospira interrogans*, sorovar Copenhageni que codificam as proteínas de membrana de superfície da bactéria. A produção destas proteínas, utilizando a bactéria *E. coli* como microrganismo responsável pela clonagem, é fundamental para o desenvolvimento de uma vacina contra a leptospirose, com custo acessível.

Na China, YAN (2005) tem apresentado avanços no entendimento dos mecanismos de genes específicos responsáveis pela patogenicidade da *Leptospira interrogans*. O conhecimento destes genes também possibilitará o desenvolvimento de novas vacinas.

BRANGER *et al.* (2005) utilizaram o DNA da *Leptospira interrogans* sorovar Canicola com indução pelo adenovirus para a codificação da proteína 1 da leptospira, facilitando assim a desenho e a produção de novas vacinas contra a leptospirose. A utilização do DNA poderá representar também redução de custo para a sua confecção. A seqüência de genomas de leptospira tem sido usada para a identificação de vacinas (KOIZUMI; WATANABE, 2005).

REFERÊNCIAS

- ADAMIANO, L.; BARBUDIERI, B. Water strains of *Leptospira* in the serodiagnosis of human and animal leptospirosis. *Bulletin World Health Organisms*, v.39, p.925-934, 1968.
- ALMEIDA, L.P.; MARTINS, L.F.S.; BROD, C.S. Levantamento soroepidemiológico de leptospirose em trabalhadores do serviço de saneamento ambiental em localidade urbana da região sul do Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v.28, n.1, p.76-81, 1994.
- ALT, D.P.; BOLIN, C.P. Preliminary evaluation of antimicrobial agents for treatment of *Leptospira interrogans* serovar Pomona infection in hamsters and swine. *American Journal Veterinary Research*, v.1, n.57, p.59-62, 1996.
- AZEVEDO, J.F.; FARO, M.M.C.; PALMEIRO, M.M. Ação patogênica sobre os porcos da estirpe patogênica de *L. pomona*. *Annual Instituto Medicina Tropical*, v.13, p.563-568, 1956.
- AZEVEDO, S.S.; SOTO, F.R.M.; MORAIS, Z.M.; PINHEIRO, S.R.; VUADEN, E.R.; BATISTA, C.S.A.; SOUZA, G.O.; DELBEM, A.C.B.; GONÇALES, A.P.; VASCONCELLOS, S.A. Frequency of anti leptospires agglutinins in sows from a swine herd in the Ibiúna Municipality, State of São Paulo, Brazil. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.73, n.1, p.97-100, 2006.

- BABUDIERE, B. *Ztschr Immunitätsforsch. Therapie*, v.99, p.442-450, 1941.
- BACKER, T.F.; MCEWEN, S.A.; PRESCOTT, J.F.; MEEK, A.H. The prevalence of leptospirosis and its association with multifocal interstitial nephritis in swine at slaughter. *Canadian Journal Veterinary Research*, v.53, n.3, p.290-294, 1989.
- BAHAMAN, A.R.; IBRAHIM, A.L.; ADAM, H. Serological prevalence of leptospiral infection in domestic animals in West Malaysia. *Epidemiology and Infection*, v.99, n.2, p.379-392, 1997.
- BAL, A.E.; GRAVEKAMP, C.; HARTSKEERL, R.A.; MEZA, B.J.; KURVER, H.; TERPSTRA, W.J. Detection of leptospire in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *Journal of Clinical Microbiology*, v.32, n.8, p.1894-1898, 1994.
- BASTOS, M. *Leptospirose*. Disponível em: <<http://www.cca.ufes.br/caklbacteri.htm>>. Acesso em: 14 mar. 2006.
- BEY, R.F.; JOHNSON, R.C. Leptospiral vaccines: immunogenicity of protein free medium cultivated whole cell bacterians in swine. *American Journal Veterinary Research*, v.12, n.44, p.2299-2301, 1993.
- BLAHA, T. *Applied veterinary epidemiology*. Amsterdam: Elsevier, 1989. p.95-103.
- BLENDE, D.C. Aspectos epidemiológicos de la leptospirosis. In: REUNION INTERAMERICANA SOBRE EL CONTROLE DE LA FIEBRE AFTOSA Y OTRAS ZONOSIS, 8., 1975, Guatemala. Washington, Organizacion Panamericana de La Salud, 1976, p.160-168. (Publicacion Cientifica, 316).
- BRANGER, C.; CHATRETT, B.; GAUVRI, A.; VIAT, F.; UBERT, A.; BACH, J.M.; FONTAINE, G.A. Protection against *Leptospira interrogans* Sensus Lato, Challenge by DNA Immunization with the Gene Encoding Hemolysin - Associated Protein 1. *Infection and Immunity*, v.7, n.73, p.4062-4069, 2005.
- BRANGER, C. *Protection contre la leptospirose, étude de deux gènes d'intérêt: hap1 et ompL1 codant respectivement une hémolysine et une porine*. 2001. 200p. Thesis (Ph. D.) - Nantes University, Nantes, France, 2001.
- BOLIN, C.A.; CASSELLS, J.A. Isolation of *Leptospira interrogans* serovar *bratislava* from stillborn and weak pigs in Iowa. *Journal American Veterinary Medical Association*, v.196, n.10, p.1601-1604, 1990.
- BOLIN, C.A.; THIERMANN, A.B.; HANDSAKER, A.L.; FOLEY, J.W. Effect of vaccination with the a pentavalent leptospiral vaccine on *Leptospira interrogans* serovar hardjo type hardjo bovis infection of pregnant cattle. *American Journal Veterinary Research*, v.50, p.161-165, 1989.
- BOQUIST, S.; HOTH, U, T.; MAGNUSON, A. Annual variations in *Leptospira* seroprevalence among sows in Southern Vietnam. *Tropical Animal Health Production*, v.6, n.37, p.443-449, 2005.
- BORDIN, E.L. *Contribuição ao diagnóstico em patologia suína*. 2.ed. São Paulo: Editora Roca, 1992. 192p.
- BROWN, P.D.; LEVETT, P.N. Differentiation of *Leptospira* species and serovars by PCR-restriction endonuclease analysis, arbitrarily primed PCR and low-stringency PCR. *Journal Medical Microbiology*, v.46, n.2, p.173-181, 1997.
- CAMPAGNOLO, E.R.; WARWICK, M.C.; MARX, H.L.; COWART, R.P.; DONNEL, H.D.; GAJANI, M.D.; BRAGG, S.L.; ESTEBAN, J.E.; ALT, D.P.; TAPPERO, J.W.; BLIN, C.A.; ASHFORD, D.A. Analysis of the 1998 outbreak of leptospirosis in Missouri in humans exposed to infected swine. *Journal American Veterinary Medical Association*, v.216, p.676-682, 2000.
- CANHOS, V.P.; SOUZA, S.; CANHOS, D.A.L. (Ed.). *Catálogo nacional de linhagens - Bactérias*. Campinas: Fundação Tropical de Pesquisas e Tecnologia "André Tosello", 1989. v.1.
- CARVALHO, L.F.O.S. Vacinas e vacinações em suinocultura intensiva. In: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE AVES E SUÍNOS - AVESUI, SUINOCULTURA: SAÚDE E MEIO AMBIENTE, 4., 2005, Florianópolis, SC. Anais. Florianópolis: 2005. 14p.
- CARVALHO NETO, C. *Estudos sobre a resistência a warfarina em roedores da cidade de São Paulo, SP*. 1986, 74p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1986.
- CASTRO, A.F.P.; SANTA ROSA, C.A.; CALDAS, A.D. Isolamento de *L. canicola* de suínos abatidos em matadouro. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.29, p.193-197, 1962.
- CHAPELL, R.J. Prevalence and geographic origin of pigs with serological evidence of infection with *Leptospira interrogans* serovar Pomona slaughtered in abattoir in Victoria, Australian. *Veterinary Microbiology*, v.62, n.3, p.235-242, 1998.
- CINCO, M.; VECILE, E.; MURGIA, R.; DOBRINA, P.; DOBRINA, A. *Leptospira interrogans* and *Leptospira peptidoglycans* induce the release of tumor necrosis factor " from human monocytes. *FEMS, Microbiology*, v.138, p.211-214, 1996.
- CLARK, L.K. Epidemiology and management of selected swine reproductive diseases. *Animal Reproduction Science*, v.42, n.1/4, p.447-454, 1996.
- CORRÊA, W.M.; CORRÊA, C.N.M. *Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Editora Médica Científica, 1992. 843p.
- COSTA, M.C.R.; MOREIRA, E.C.; LEITE, R.C.; MARTINS, N.R.S. Avaliação da imunidade cruzada entre *Leptospira hardjo* e *L. wolffi*. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.50, n.1, p.11-17, 1998.
- DANNENBERG, H.D.; RICHTER, W.; WESCHE, W.D. *Schweinekrankheiten*. Berlin: Veb Deutscher Landwirtschaftsverlag, Berlin, 1975. 465p.
- DELBEM, A.C.B. *Purificação, caracterização e avaliação da capacidade imunogênica do lipolissacarídeo (LPS) de Leptospira spp. isolado no Brasil associado ao hidróxido de alumínio ou monofosforil lipídico A como adjuvantes*. 2004, 117f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004a.
- DELBEM, A.C.B.F.; SILVA, R.L.F.; SILVA, C.A.; MÜLLER, E.E.; DIAS, R.A.; NETO, J.S.F.; FREITAS, J.C. Fatores de risco associados a soropositividade para leptospirose em matrizes suínas. *Ciencia Rural*, v.34, n.3, p.847-852, 2004b.
- DOBSON, K.J.; DAVOS, D.E. Leptospiral titres in pigs after vaccination. *Australian Veterinary Journal*, v.9, n.51, p.443-444, 1975.

- EDWARDS, J.D.; DAINES, D.A. Leptospirosis outbreak in a piggery. *New Zealand Veterinary Journal*, v.27, n.11, p.247-248, 1979.
- ELLIS, W.A. Leptospirosis. In: STRAW, B.E.; D'ALLAIRE, S.; MENGELING, W.L.; TAYLOR, D.J.; LEMAN, A.D. (Ed.). *Diseases of swine*. 7.ed. Ames: Iowa State University, 1999. p.483-493.
- ELLIS, W.A. Leptospirosis in pig. *Pig Veterinary Journal*, v.28, p.24-34, 1992.
- ELLIS, W.A.; McPARLAND, P.J.; BRYSON, D.G.; THIERMANN, A.B.; MONTGOMERY, J. Isolation of leptospires from the genital tract and kidneys of aborted sows. *Veterinary Research*, v.118, n.11, p.294-295, 1986.
- ELLIS, W.A.; PARLAND, P.J.; BRYSON, D.G.; Mc NULTY, M.S. Leptospire in pig urogenital tracts and fetuses. *Veterinary Research*, v.117, n.3, p.66-67, 1985.
- ELLIS, W.A.; THIERMANN, A.B. Isolation of *Leptospira interrogans* serovar *bratislava* from sows in Iowa. *American Journal of Veterinary Research*, v.47, n.7, p.1458-1460, 1986.
- ERBER, K.B.; MAILLOUX, M. Les leptospiroses en France - seconde enquête et isolement de *L. pomona*. *Annals Institute Pasteur*, v.99, p.359-375, 1960.
- ESPINO, R.; MALAJOV, Y.A.; COMIDE, R.I.; SUPILICO, A.N. Position taxonomica de cepa de leptospira aisladas de bovinos, porcinos y roedores sinantrópicos de la Republica de Cuba. *Revista Cubana de Ciências Veterinárias*, v.1, n.20, p.89-94, 1989.
- FAINE, S. *Guidelines for the control of leptospirosis*, Geneva: World Health Organization, 1982. 171p. (WHO off set publication, 67).
- FAINE, S. *Leptospira and Leptospirosis*. Boca Raton: CRC, 1994. 353p.
- FAINE, S.; ADLER, B.; BOLIN, C.; PEROLAT, P. *Leptospira and leptospirosis*. 2.ed. Melbourne: Australia, MediSci, 1999. 272p.
- FARIA, E.J.; RIBEIRO, M.F.B.; SANTOS, J.L.; DALE, R.; SALCEDO, J.H.P. Frequência de aglutininas anti-leptospiroses em soros sanguíneos de suínos das microrregiões de Viçosa e Ponte Nova - MG. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.41, n.5, p.381-388, 1989.
- FAVERO, A.C.M.; PINHEIRO, S.R.; VASCONCELLOS, S.A.; MORAIS, Z.M.; FERREIRA, F.; FERREIRA NETO, J.S. Sorovares de leptospiroses predominantes em exames sorológicos de bubalinos, ovinos, caprinos, eqüinos, suínos e cães de diversos estados brasileiros. *Ciência Rural*, v.32, n.4, p.613-619, 2002.
- FERREIRA NETO, J.S.; VASCONCELLOS, S.A.; ITO, F.H.; MORETTI, A.S.; CAMARGO, C.A.; SAKAMOTO, S.M.; MARANGON, S.; TURILLI, C.; MARTINI, M. *Leptospira interrogans* serovar *Icterohaemorrhagiae* seropositivity and the reproductive performance of sows. *Preventive Veterinary Medicine*, v.31, p.87-93, 1997.
- FISH, N.A.; KINGSCOTE, B. Protection of gilts against leptospirosis by use of a live vaccine. *Canadian Veterinary Journal*, v.1, n.14, p.5-12, 1973.
- FRANTZ, J.C.; HANSON, L.E.; BROWN, A.L. Effect of vaccination with a bacteria containing *Leptospira interrogans* serovar *bratislava* on the breeding performance of swine herds. *American Journal Veterinary Research*, v.7, n.50, p.1044-1047, 1989.
- FREITAS, J.C.; SILVA, F.G.; OLIVEIRA, R.C.; DELBEM, A.C.B.; MÜLLER, E.E.; ALVES, L.A.; TELES, P.S. Isolation of *Leptospira* spp. from dogs, bovine and swine naturally infected. *Ciência Rural*, v.34, n.3, p.853-856, 2004.
- FUKUMURA, K. Epidemiological studies on the leptospirosis in Okinawa Part 1. Prevalence of the leptospirosis in Izena Island and the prevention by vaccination. *Yamaguchi Igaku*, n.33, p.257-268, 1984.
- GAMBERINI, M.; GOMEZ, R.M.; ATZINGEN, M.V.; MARTINS, E.A.; VASCONCELLOS, S.A.; ROMERO, E.L.; LEITE, L.C.; HO, P.L.; NASCIMENTO, A.L. Whole-genome analysis of *Leptospira interrogans* to identify potential vaccine candidate against Leptospirosis. *FEMS Microbiology Lett*, v.2, n.244, p.305-313, 2005.
- GENOVEZ, M.E.; YASUDA, P.H.; VASCONCELLOS, S.A.; SCARCELLI, E.; CARDOSO, M.V.; GIRO, R.J.S. Avaliação da reação de contraímunoeletroforese como teste sorológico para diagnóstico da leptospirose suína. *Brazilian Journal Microbiology*, v.32, n.2, p.147-152, 2001.
- GIORGI, W.; TERUYA, J.M.; SILVA, A.S.; GENOVEZ, M.E. Leptospirose: resultados das soroaglutinações realizadas no Instituto Biológico de São Paulo durante os anos de 1974/1980. *Biológico*, São Paulo, v.47, n.11, p.299-309, 1981.
- GIRO, R.J.S.; MATHIAS, L.A.; CASTANIA, V.A.; CARVALHO, A.C.F.B. Ocorrência de surtos de leptospirose suína e humana em três propriedades do Município de Viradouro - SP. *Ciência Veterinária*, v.1, n.2, p.52-53, 1987.
- GOCHENOUR, W.S.; JOHNSTON, R.H.Y. Porcine leptospiroses. *American Journal Veterinary Research*, v.13, p.158-160, 1952.
- GONZALEZ, A.; RODRIGUES, Y.; BATISTA, N.; VALDES, Y.; NÚÑEZ, J.F.; MIRABAL, M.; GONZALEZ, M. Immunogenicity and protective capacity of leptospiral whole cell monovalent serogroup Ballun vaccines in hamsters. *Revista Argentina de Microbiología*, v.4, n.37, p.169-175, 2005.
- GUIDA, V.O. Identificação sorológica de amostras de *Leptospira (L. hyos)*, isoladas de suínos. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.25, p.73-75, 1958.
- GUIDA, V.O. Sobre a presença de leptospira em suínos no Brasil. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.18, p.285-287, 1947.
- GUIDA, V.O.; CINTRA, M.L.; SANTA ROSA, C.A.; CALDAS, A.D. Leptospirose suína provocada pela *L. canicola* em São Paulo. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.26, p.49-54, 1959.
- GUIMARÃES, M.C. Epidemiologia e controle da leptospirose bovina. Importância do portador renal e do seu controle terapêutico. *Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v.6/7, n.1/4, p.21-34, 1983.
- HAAKE, D.A.; CHAMPION, C.I.; MARTINICH, C.; SHANG, E.S.; BLANCO, D.R.; MILLER, J.N. Molecular cloning and sequence analysis of the gene encoding OmpL1, a transmembrane outer membrane protein of pathogenic *Leptospira* spp. *Journal Bacteriology*, n.175, p.4225-4234, 1993.
- HAAKE, D.A.; MATSUNAGA, J. Leptospiral membrane proteins - variations on a theme? *Indian Journal Medical*, v.121, p.143-145, 2005.

- HAAKE, D.A.; WALKER, E.M.; BLANCO D.R.; BOLIN, C.A.; MILLER, M.N.; LOVETT, M.A. Changes in the surface of *Leptospira interrogans* serovar grippityphosa during *in vitro* cultivation. *Infection Immunology*, v.59, p.1131-1140, 1991.
- HANSON, L.E.; REYNOLDS, H.A.; EVANS, L.B. Leptospirosis in swine caused by serotype grippityphosa. *American Journal Veterinary Research*, v.32, n.6, p.855-860, 1971.
- HARTMANN, E.G.; VAN HOUTEN, M.; FRIK, J.F. Humoral immune reponse of dogs after vaccination against Leptospirosis measured by an IgM- an IgG- specific ELISA. *Veterinary Immunology Immunopathology*, v.7, p.245-254, 1984.
- HATHAWAY, S.C. Porcine leptospirosis. *Pig News and Information*, v.6, n.1, p.31-34, 1985.
- HATHAWAY, S.C.; LITTLE, T.W. A. Prevalence and clinical significance of leptospiral antibodies in pigs in England. *The Veterinary Record*, v.108, n.11, p.224-228, 1981.
- HIDALGO, L.J.; HIDALGO, R.R. Leptospirosis em el ganado y matarifes de Tumbes, Peru. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.68, n.4, p.297-305, 1970.
- HIDALGO, L.J.; MEJIA, D.E. Leptospirosis em Iquitos. Departamento de Loreto, Perú. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, v.90, n.2, p.152-159, 1981.
- HODGES, R.T. *Leptospira interrogans* serotype pomona infection in pigs: prevention of leptospiruria by immunization before exposure to a natural infection. *New Zealand Veterinary Journal*, v.25, n.1/2, p.33-35, 1977.
- JELAMBI, F.; PENA, A.P.C.; IVANOV, N.P.J.E. La leptospirosis de los animales domésticos em Venezuela. *Veterinaria Tropical*, v.1, n.1, p.63-71, 1976.
- JENKINS, E.M.; HARRINGTON, R.; GBADAMOSI, S.G.; BRAYE, E.T. Survey of leptospiral agglutinins in the sera of swine of southeastern Alaban. *American Journal Veterinary Research*, v.40, n.7, p.1019-1021, 1979.
- JOHNSON, D.W. Leptospirosis in Australia. In: PACIFIC SCIENCE CONGRESS, 4., 1939, Sydney, Australia. *Proceedings*. Sydney: 1939. v.5, p.33.
- KANAVAGH, N. La experiencia irlandesa y la investigación indican que la descarga vulvar y la *L. bratislava* se relacionan. *International Pigg Letter*, v.11, n.4, p.13-14, 1991.
- KAZAMI, A.; WATANABE, H.; HAYASHI, T.; KOBAYASHI, K.; OGAWA, Y.; YAMAMOTO, K.; ADACHI, Y. Serological survey of leptospirosis in sows with premature birth and stillbirth in Chiba and Gunma prefectures of Japan. *Journal Veterinary Medical Science*, v.64, n.8, p.735-737, 2002.
- KEE, S.H.; KIM, I.S.; CHOI, M.S.; CHANG, W.H. Detection of Leptospiral DNA by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*, v.32, n.4, p.1035-1039, 1994.
- KOIZUMI, N.; WATANABE, H. Leptospiral immunoglobulin-like protein elicit protective immunity. *Vaccine*, v.22, n.29, p.1545-1552, 2004.
- KOIZUMI, N.; WATANABE, H. Leptospirosis vaccines: past, present and future. *Journal Postgrad Medicine*, v.3, n.51, p.210-214, 2005.
- LANGONI, H. Leptospirose: aspectos de saúde animal e de saúde pública. *Revista Educação Continuada*, v.2, n.1, p.52-58, 1999.
- LANGONI, H.; CABRAL, K.S.M.; JACOBI, H. Inquérito soropidemiológico para leptospirose suína. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, 7., 1995, Blumenau. *Anais*. Blumenau, 1995. p.153.
- LARSSON, C.E.; YASUDA, P.H.; SANTA ROSA, C.A.; COSTA, E.O. Leptospirose suína. Inquérito sorológico e bacteriológico em municípios dos Estados de São Paulo, do Paraná e de Santa Catarina. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo*, v.21, n.1, p.43-50, 1984.
- LEE, S.H.; KIM, K.A.; PARK, Y.G.; SEONG, I.Y.; KIM, M.J.; LEE, Y.G. Identification and partial characterization of a novel hemolysin from *Leptospira interrogans*. *Gene*, n.254, p.19-28, 2000.
- LETOCART, M.; BARANTON, G.; PEROLAT, P. Rapid identification of pathogenic *Leptospira* species (*Leptospira interrogans*, *L. borgpetersenii*, and *L. kirschneri*) with species-specific DNA probes produced by Arbitrarily Primed PCR. *Journal Clinical Microbiology*, v.35, n.1, p.248-253, 1997.
- LEVETT, P.N. Leptospirosis. *Clinical Microbiology Veterinary*, v.14, p.296-326, 2001.
- LEVETT, P.N. Leptospirosis: a forgotten zoonosis? *Clinical and Applied Immunology Reviews*, v.4, n.6, p.435-448, 2004.
- LIMA, P.C.R. Diagnóstico de leptospirose em suínos no Rio Grande do Sul: exames laboratoriais em fêmeas suínas descartadas em frigoríficos e em reprodutores de granjas com e sem problemas de reprodução, durante o período de um ano. *Arquivos da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul*, v.24, n.1, p.119-121, 1996.
- LOBO, E.A.; TAUTZ, S.M.; CHARLIER, C.F.; CONCEIÇÃO, A.; NETO, J.A.S.P. Estudo comparativo do padrão sorológico de animais domésticos potencialmente transmissores de leptospirose no Município de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, entre os nos de 2002 e 2003. *Caderno de Pesquisa- Série Biologia*, v.16, n.2, p.47-64, 2004.
- LUDTKE, C.B.; COUTINHO, M.L.; JUGLARD, S.D.; FERNANDES, C.P.H.; KRAHL, M.; BROD, C.S.; KO, A.I.; DELLAGOSTIN, O.A.; ALEIXO, J.A.G. Produção de conjugado específico para o diagnóstico de leptospirose por imunofluorescência. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ESPECIALIDADES EM MEDICINA VETERINÁRIA, 1., 2002, Curitiba, Paraná. *Anais*. Curitiba: 2002. p.152.
- MAILLOUX, M. Leptospiroses=Zoonoses. *International Journal of Zoonoses*, v.78, n.12, p.1158-1159, 2001.
- MARTÍNEZ, S.R.; OBREGÓN, A.M.; PÉREZ, S.A.; BALLY, G.A.; DÍAZ, G.M.; BARÓ, S.M. The reactogenicity and immunogenicity of the first Cuban vaccine against human leptospirosis. *Revista Cubana Medicina Tropical*, v.50, p.159-166, 1998.
- MASEDO, A.C.; CHERNUKHA, Y. Klassifikatsii leptospira, vydelennykhv Peru. *Zhurnal Mikrobiologii i Epidemiologii i Immunobiologii*, n.2, p.77-81, 1979.
- MASON, R.J.; FLEMING, P.J.S.; SMYTE, L.D. *Leptospira interrogans* antibodies in feral pigs from New South Wales. *Journal Wildl Diseases*, v.4, n.34, p.738-743, 1998.

- MENDONZA, L.; PRESCOTT, J.F. Serodiagnosis of leptospirosis in pigs using an axial filament enzyme-linked immunosorbent assay. *Veterinary Microbiology*, v.31, n.1, p.55-70, 1992.
- MÉRIEN, F.; ARTHARID, A.B. Leptospirosis a zoonotic under monitoring in New Caledonia and in the Pacific. *Preventive Veterinary Medicine*, v. 200, n.374, p.45-50, 2005a.
- MÉRIEN, F.; ARTHARID, A.B. Polymerase chain reaction for detection of *Leptospira* spp. in clinical samples. *Journal of Clinical Microbiology*, v.30, n.9, p.2219-2224, 2005b.
- MÉRIEN, F.; BARANTON, G.; FEROLAT, P. Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis. *Journal Infection Diseases*, v.172, n.1, p.281-285, 1995.
- MICHNA, S.W.; CAMPBELL, R.S.F. Leptospirosis in pigs: epidemiology, microbiology and pathology. *The Veterinary Record*, v.84, n.6, p.135-138, 1969.
- MIDWINTER, A.; FAINE, S.; ADLER, B. Vaccination of mice with lipopolysaccharide (LPS) and LPS-derived immun-conjugates from *Leptospira interrogans*. *Journal Medical Microbiology*, v.33, n.3, p.199-204, 1990.
- MILLER, D.A.; WILSON, M.A.; OWEN, W.J.; BERAN, G.W. Porcine leptospirosis in Iowa. *Journal Veterinary Dentistry*, v.2, n.3, p.171-175, 1990.
- MIRAGLIA, F. *Pesquisa de leptospirosas no aparelho reprodutor, fígado, rim e urina de fêmeas suínas abatidas no período de abril de 2003 a agosto de 2004, em matadouro localizado no Estado de São Paulo*. 2005. 126f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- MORES, N. Cuidados com a leitoa de reposição. *Instrução Técnica para o Suinocultor*, n.14, p.1-2, 1999.
- NGUYEN, V.P.; WONG, C.W.; HINCH, G.N.; SINGH, D.; COLDITZ, I.G. Variation in the immune status of two Australian pig breeds. *Australian Veterinary Journal*, v.76, n.9, p.613-617, 1998.
- NOMURA, S.; KISHIE, B.; YOSHIKAWA, H.; NORO M.; SAKURAI, N.; AKATSUKA, Y. Case reports on Weil's disease in Kumano district, Mie prefecture and vaccination (Japanese in original). *Media-Circle*, n.140, p.16-25, 1971.
- OLIVEIRA, S.J. Infecções no trato urinário em suínos. *Boletim do Instituto de Pesquisas Veterinárias "Desidério Finamor"*, n.10, p.71-85, 1988.
- OLIVEIRA, S.J. Leptospirose em suínos. *Hora Veterinária*, v.7, n.41, p.5-8, 1988.
- OLIVEIRA, S.J. Nova ameaça à reprodução em suínos, além da leptospirose? *Hora Veterinária*, v.19, n.111, p.87-90, 1999.
- OLIVEIRA, S. J. Presença de aglutininas antileptospirosas em suínos e bovinos com e sem sinais de infecção. *Boletim do Instituto de Pesquisas Veterinárias "Desidério Finamor"*, v.4, p.57-64, 1977.
- OLIVEIRA, S.J.; BOROWSKI, S.M.; BARCELOS, D.E.S.N.; BRASIL, J.N. Evidências de infecção por *L. bratislava* em casos de transtornos reprodutivos em suínos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, ABRAVES, 11., 1993, Goiânia, GO. *Anais*. Goiânia, 1993. p.115.
- OLIVEIRA, S.J.; FALLAVENA, L.C.; PIANTA, C. Leptospirose em suínos no Rio Grande do Sul: Isolamento e caracterização dos agentes. Estudos em suínos abatidos em frigorífico e granjas com problemas de reprodução. *Arquivo Brasileiro da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.35, n.5, p.641-650, 1983.
- OLIVEIRA, S.J.; LIMA, P.C.R.; BARCELLOS, D.E.S.N.; BOROWSKI, S.M. Sorologia para diagnóstico de leptospirose em suínos no Rio Grande do Sul: Resultados obtidos de granjas com e sem problemas de reprodução. *Pesquisa Agropecuária Gaúcha*, v.1, n.4, p.263-267, 1995.
- OLIVEIRA, S. J.; PIANTA, C.; STYA, J. Abortos em suínos causados por *Leptospira pomonana* Rio Grande do Sul. *Boletim do Instituto de Pesquisas Veterinárias "Desidério Finamor"*, n.7, p.47-49, 1980.
- PALANIAPPAN, R.U.; CHANG, Y.F.; CHANG, C.F.; PAN, M.J.; YANG, C.W.; HARPENDING, P.; McDONOUGH, S.P.; DUBOVI, E.; DIVERS, T.; QU, J.; ROE, B. Evaluation of lig - based conventional and real time PCR for the detection of pathogenic leptospires. *Molecular and Cellular Probes*, v.19, n.2, p.111-117, 2005.
- PARLOV, F.N.; KHAIBRAKHIMANOVA, R.K.; ILIN, K.I.; UTEKAIEVA, F.S. Epidemiology of leptospirosis. *Veterinariya*, n.4, p.56-57, 1971.
- PAZ-SOLDAN, S.V.; DIANDERAS, M.T.; WINDSOR, R.S. *Leptospira interrogans* serovar *canicola*: a casual agent of sow abortions in Arequipa, Peru. *Tropical Animal Health Production*, v.43, n.4, p.233-240, 1991.
- PEREA, A.; GARCIA, R.; MALDONADO, A.; TARRADAS, M.C.; LUQUE, I.; ASTORGA, R.; ARENAS, A. Prevalence of antibodies to different *Leptospira interrogans* serovar in pigs on large farms. *Zentralbl Veterinarmed Bulletin*, v.41, n.7/8, p.512-516, 1994.
- PERRY, G.; HEARDY, R. *A Scientific Review of Leptospirosis and implications for quarantine policy*. Austrália: Editora Canberra, 2000. 115p.
- PIFFER, I.A.; PERDOMO, C.C.; SOBESTIANSKY, J. Efeitos de fatores ambientais na ocorrência de doenças. In: Suinocultura Intensiva: produção, manejo e saúde do rebanho. Brasília: Embrapa-SPI, 1998. cap.13. p.257-274.
- PLOTKIN, S.A. Six revolutions in vaccinology. *Pediatric Infection Diseases Journal*, n.24, p.1-9, 2005.
- PRESCOTT, J.F.; FERRIER, R.L.; NICHOLSON, V.M.; JOHNSTON, K.M.; HOFF, B. Is canine leptospirosis underdiagnosed in southern Ontario? A case report and serological survey. *Canadian Veterinary Journal*, n.32, p.481-486, 1991.
- RAMADASS, P.; JARVIS, B.D.; CORNER, R.J.; PENNY, D.; MARSHALL, R.B. Rapid diagnosis of leptospirosis by polymerase chain reaction. *The Indian Veterinary Journal*, v.74, n.6, p.457-460, 1997.
- RAMOS, A.C.F.; LILENBAUM, W. Fatores que influenciam na ocorrência de aglutininas anti-*Leptospira* em suínos de criação tecnificada do Estado do Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.24, n.2, p.20-29, 2002.
- REDSTONE, J.S.; WOODWARD, M. J. The development of ligase mediated PCR with the potential for the differentiation of serovars within *Leptospira interrogans*. *Veterinary Microbiology*, v.51, n.3/4, p.351-362, 1996.

- REHMTULA, A.J.; THOMSON, R.J.; STEVENSON, R.J. *Leptospira bratislava* infection in aborted pigs in Ontario. *Canadian Veterinary Journal*, v.33, n.5, p.345, 1992.
- RENTKO, V.T.; CLARK, N.; ROSS, L.A. Canine leptospirosis. A retrospective study of 17 cases. *Journal Veterinary International Medical*, v.6, p.235-244, 1992.
- ROCHA, T. Isolation of *Leptospira interrogans* serovar *mozdok* from aborted swine fetuses in Portugal. *Veterinary Research*, v.126, n.24, p.602, 1990.
- ROSE, G.W. Mechanism of tissue cell penetration by *Leptospira pomona*: active, penetration studies *in vitro*. *American Journal Veterinary Research*, n.27, p.1461-1471, 1966.
- SÁNCHEZ, R.M.; SIERRA, A.P.; FUENTES, A.M.; GONZÁLEZ, I.R.; GIL, A.B.; SUÁREZ, M.B. Reactogenicity and immunogenicity of Cuban trivalent inactivated vaccine against human leptospirosis in different vaccination schedules. *Revista Cubana Medicina Tropical*, v.54, p.37-43, 2002.
- SANTA ROSA, C.A.; CAMPEDELLI, O.; CASTRO, A.F.P. Suínos como reservatórios de leptospirosas no Brasil. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.3, n.40, p.243-246, 1973.
- SANTA ROSA, C.A.; PESTANA DE CASTRO, A.F.; TROISE, C. Isolamento de leptospira *Icterohaemorrhagiae* e leptospira *hyos* de suínos abatidos em matadouro. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.29, p.285-291, 1962.
- SANTA ROSA, C.A.; CASTRO, A.F.P.; SILVA, A.S.; TERUYA, J.M. Nove anos de leptospirose no Instituto Biológico de São Paulo. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, v.29/30, p.19-27, 1969/1970.
- SANTA ROSA, C.A.; CASTRO, A.F.P.; TROISE, C. Isolamento de *Leptospira pomona* de suíno em São Paulo. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.29, n.3, p.165-174, 1962.
- SANTA ROSA, C.A.; GORGI, W.; SILVA, A.S.; TERUYA, J.M. Aborto em suíno- isolamento conjunto de *Leptospira*, sorotipo *icterohaemorrhagiae* e *Brucella suis*. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.37, p.9-13, 1970.
- SANTA ROSA, C.A.; SULZER, C.R.; YANAGUITA, R.M.; SILVA, A.S. Leptospirosis in wildlife in Brazil: isolation of sorovars *canicola*, *pyrogenes*, and *grippotyphosa*. *International Journal of Zoonoses*, v.7, p.40-43, 1980.
- SANTOS, G.O.; CARDOSO, S.A.; VASCONCELLOS, S.A.; MORAIS, Z.M.; CORTEZ, A.; FÁVERO, A.C.M.; MIRÁGLIA, F.; PINHEIRO, S.R.; AMOS, C.A.A. Emprego do ceftiofur sódico ou da estreptomina para a terapia da leptospirose em hamsters experimentalmente infectados com o sorovar *pomona*. *Arquivos do Instituto Biológico*, São Paulo, v.68, n.1, p.1-8, 2001.
- SARAZÁ, M.L.; SÁNCHEZ-VAZCAÍÑO, J.M. Mecanismo de infección de lãs enfermedades animales. *Porcine*, n.68, p.13-26, 2002.
- SAVINO, E.; RENELLA, E. Estudios sobre leptospirosas. VI leptospirosas (n.sp?) y leptospira *hyos* (n.sp?) aislada en credos de la Republica Argentina. *Revista de Instituto de Bacteriologia*, v.13, p.662-665, 1948.
- SCHONBERG, A.; HAHN-HEY, B.; KAMPE, U.; SCHMIDT, K.; ELLIS, W. A. The isolation and identification of *Leptospira interrogans* serovar *Bratislava* from a pig in Germany. *Zentralbl Veterinarmed B*, v.5, n.39, p.362-368, 1992.
- SHANG, E.S.; SUMMERS, T.A.; HAAKE, D.A. Molecular cloning and sequence analysis of the gene encoding LipL41, a surface-exposed lipoprotein of pathogenic *Leptospira* species. *Infection Immunology*, n.64, p.2322-2330, 1996.
- SEGERS, R.P.A.; VAN DER DRIFT, A.; NIJS, P.; CORCIONE, B.A.; VAN DER, Z.; GAASTRA, W. Molecular analysis of a sphingomyelinase C gene from *Leptospira interrogans* serovar *hardjo*. *Infection and Immunity*, n.58, p.2177-2185, 1990.
- SENTHIL KUMAR, A.; RAMADASS, P. Rapid DNA isolation from the leptospiral cultures using high salt method. *The Indian Veterinary Journal*, v.78, n.12, p.1158-1159, 2001.
- SIMÕES, M.L.N. Investigaçãõ de foco de leptospirose. In: ENCONTRO NACIONAL EM LEPTOSPIROSE, 1., 1986, Salvador. *Anais*. v.1, p.25.
- SIPPEL, L.; ATWOOD, M.B. Leptospirosis in swine. *School Medicine Science Public*, v.1, p.143-151, 1952.
- SHIMABUKURO, F.H. Pesquisa de suínos portadores renais de leptospirosas pelo isolamento microbiano e reação em cadeia pela polimerase em amostras de rins de animais sorologicamente positivos e negativos para leptospirose. Botucatu. 2003. 62 p. Dissertaçãõ (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, Botucatu, 2003.
- SHIMABUKURO, F. H.; DOMINGUES, P. F.; LANGONI, H. Searching of swine leptospiral carrier by microbial isolation and polymerase chain reaction in kidney samples from serologically positive and negative animals. *Brazilian Journal Veterinary Research and Animal Science*, v.40, n.4, p.243-253, 2003.
- SOBESTIANSKY, J.; BARCELLOS, D.; MORAIS, N.; CARVALHO, L.F.; OLIVEIRA, S. *Clínica e patologia suína*. 2.ed. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 1999. 464p.
- SONRIER, C.; BRANGER, C.; NICHEL, V.; RUVOËN, J. P.; GANIÈRE, G.; FONTAINE, A. Evidence of cross-protection within *Leptospira interrogans* in an experimental model. *Vaccine*, v.19, n.1, p.89-94, 2000.
- SOTO, F.R.M.; AZEVEDO, S.S.; MORAIS, Z.M.; PINHEIRO, S.R.; DELBEM A.C.B.; MORENO, A.M.; PAIXÃO, R.; VUADEN, E.R.; VASCONCELLOS, S.A. Detection of leptospires in clinically healthy piglets born from sows experimentally infected with *Leptospira interrogans* serovar *Canicola*. *Brazilian Journal Microbiology*, v.37, p.582-586, 2006.
- SOUZA, A.S. Estudo da prevalência de *Leptospira interrogans* em reprodutores suínos em produçãõ e aspectos epidemiológicos da infecçãõ em Goiás. 2000. 74p. Dissertaçãõ (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás. Escola de Veterinária, Goiânia, Goiás, 2000.
- SZYFRES, B. La leptospirosis como problema de salud humana y animal em America Latina y el area del Caribe In: REUNIÓN INTERAMERICANA SOBRE EL CONTROL DE LA FIEBRE AFTOSA Y OTRAS ZOONOSIS, 7., 1976, Guatemala. *Annales*. Guatemala: Organizacion Panamericana de la Salud, 1976. 189p. (Publicación Científica n° 316).
- TABATA, R.; SCANAVINI NETO, H.; ZUANAZE, M.A.F.; OLIVEIRA, E.M.D.; DIAS, R.A.; MORAIS, Z.M.; ITO, F.H.; VASCONCELLOS, S.A. Cross neutralizing antibodies in hamsters vaccinated with leptospiral bacterins produced with three serovars of serogroup *sejroe*. *Brazilian Journal of Microbiology*, v.33, p.267-270, 2002.

- THIERMANN, A. B. Canine leptospirosis in Detroit. *American Journal of Veterinary Research*, v.41, n.10, p.1659-1661, 1980.
- TORTEN, M.; SHENBERG, E.; GERICHTER, C.B.; NEUMAN, P.; KLINGBERG, M.A. A new leptospiral vaccine for use in man. II. Clinical and serologic evaluation of a field trial with volunteers. *Journal Infection Disease*, n.128, p.647-651, 1973.
- TURNER, L.H. Leptospirosis. II. Serology. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, n.62, p.880-899, 1968.
- URIBE, A.O.; LÉON, G.G.; ARANGO, B.R.; PRADA, V. Leptospirosis en personas de riesgo de quinze explotaciones porcinas y de la central de sacrificio de Manizales, Colombia. *Archivos de Medicina Veterinaria*, v.35, n.2, p.205-213, 2003
- VALDIVIA, P.S.S.; TERAN, D.M.; WINDSOR, R.S. *Leptospira interrogans* serovar canicola: a causal agent of sows abortions in Arequipo, Peru. *Tropical Animal Health Production*, v.4, n.23, p.233-240, 1991.
- VAN DER HOEDEN, J. Leptospirosis canicularis in pigs and its probable transfer to human beings. *Journal Infectious Diseases*, v.98, n.1, p.33-38, 1956.
- VAN TIL, L.D.; DOHOO, I.R. A serological survey of leptospirosis in Prince Edward Island swine herds and its association with infertility. *Canadian Journal Veterinary Research*, v.4, n.55, p.352-355, 1991.
- VS, S. A. Diagnóstico laboratorial da leptospirose. *Comunicação Científica Faculdade Medicina Veterinária Zootecnia. Universidade São Paulo*, v.3, n.3/4, p.189-195, 1979.
- VASCONCELLOS, S.A. O papel dos reservatórios na manutenção da leptospirose na natureza. *Comunicações Científicas da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.11, n.1, p.17-24, 1987.
- YAN, J. Advances in research on pathogenic mechanism the prospect of genus- specific genetic engineering vaccine of *Leptospira interrogans*. *Zhejiang Da Xue Xu, e Bao Yi Xue Ban*, n.34, p.1-3, 2005.
- YAN, K.T.; ELLIS, W.A.; MACKIE, D.P.; TAYLOR, M.J.; McDONNELL, S.W.J.; MONTGOMERY, J.M. Development of an ELISA to detect antibody to protective lipopolysaccharide fraction of *Leptospira borgpetersenii* serovar hardjo in cattle. *Veterinary Microbiology*, v.69, p.173-187, 1999.
- YOU, Z.; DAI, B.; CHEN, Z.; YAN, H.; FANG, Z.; LI, S.; LIU, J. Immunogenicity and immunoprotection of a leptospiral DNA vaccine. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Bao*, v.30, n.2, p.128-132, 1998.
- WALDMANN, K.H. Progression and control of leptospirosis in a sow herd. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, n.1, p.39-42, 1990. (Abstract).
- WHYTE, P.B.; RATCLIFF, R.M.; CARGILL, C.; DOBSON, K.J. Protection of pregnant swine by vaccination against leptospira infection. *Australian Veterinary Journal*, v.2, n.59, p.41-45, 1982.
- ZAMORA, J.; RIEDEMANN, S.; FRIAS, M. Infeccion por *Leptospira interrogans* serogrupo Pomona serovar kennewicki en porcinos. *Archives Medicine Veterinary*, v.20, n.2, p.134-135, 1988.
- ZUERNER, R.L.; ALT, D.; BOLIN, C.A. IS1533-Based PCR assay for identification of *Leptospira interrogans* sensu lato serovars. *Journal Clinical Microbiology*, v.33, n.12, p.3284-3289, 1995.
- ZUERNER, R.L.; KNUDTSON, W.; BOLIN, C.A.; TRUEBA, G. Characterization of outer membrane and secreted proteins of *Leptospira interrogans* serovar Pomona. *Microbiology and Pathogen*, n.10, p.311-322, 1991.

Recebido em 13/11/06
Aceito em 8/11/07