



## Leptospirose suína: uma importante causa de falhas e perdas reprodutivas

*Swine leptospirosis: an important cause of reproductive failure and losses*

Í.L. Figueiredo, C.J. Alves, L.C.A. Silva, R.M. Oliveira, S.S. Azevedo<sup>1</sup>

Laboratório de Doenças Transmissíveis (LDT), Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária,  
Universidade Federal de Campina Grande, Patos, Paraíba, Brasil.

<sup>1</sup>Correspondência: sergio.azevedo@pq.cnpq.br

### Resumo

A leptospirose em suínos é mundialmente reconhecida como uma importante causa de prejuízos econômicos devido às perdas reprodutivas. As leptospiras colonizam múltiplos órgãos, incluindo os da reprodução, provocando lesões que culminam com abortamentos, natimortalidade e neonatos debilitados. A gravidade da doença a inseriu no Programa Nacional de Sanidade Suídea, segundo o qual granjas de reprodutores suídeos devem apresentar estado livre ou controlado para a infecção. Os sorovares Canicola, Pomona e Icterohaemorrhagiae são frequentemente identificados como causadores da enfermidade nos suínos. Nesse contexto, esta revisão apresenta e discute os principais aspectos e perspectivas referentes a essa importante moléstia que afeta a atividade suinícola.

**Palavras-chave:** leptospira, moléstia reprodutiva, suínos.

### Abstract

*Leptospirosis in pigs is worldwide recognized as an important cause of economic losses by reproductive disorders. Leptospire colonizes multiples organs, including reproduction's, causing lesions that culminate in miscarriage, stillbirth and weak neonates. The disease is inserted in the Swine National Health Program where pig-breeding farms should provide free state or controlled to infection because of its severity. In this context, this review presents and discusses the main aspects and perspectives regarding this important disease that affects swine production.*

**Keywords:** leptospire, porcines, reproductive disease.

### Introdução

A leptospirose é uma das mais importantes enfermidades bacterianas de ocorrência mundial, que assume grande importância como problema econômico e de saúde pública, devido a seu caráter zoonótico (Faine et al., 1999; Mailloux, 2001). A infecção é causada por diferentes sorovares de espiroquetas morfológica e fisiologicamente semelhantes, porém antigênica e epidemiologicamente distintos, todos pertencentes ao gênero *Leptospira* spp. e difundidos em quase todos os países do globo (Blaha, 1995; Lefebvre, 2004).

Em suínos, a moléstia se destaca como uma das mais importantes causas de perdas econômicas devido às falhas reprodutivas, principalmente para o sistema de criação industrial praticado em países do hemisfério norte, na Austrália, Nova Zelândia, Argentina e no Brasil. Muitas vezes, o agente encontra-se associado com a forma clínica da doença, mas há evidências sorológicas que ratificam um estado subclínico após exposição à infecção (Ellis, 2006; Jackson e Cockcroft, 2007). As perdas e falhas reprodutivas são decorrentes da infecção fetal durante a fase aguda e também das lesões ocorridas nos órgãos genitais durante a fase em que o animal se torna portador crônico do agente.

No período crônico também são encontradas leptospiras na câmara anterior do olho e principalmente nos rins, por meio dos quais são continuamente eliminadas no ambiente, perpetuando a infecção. Entretanto, o conceito de que o rim é o principal órgão de manutenção das leptospiras na fase crônica da doença tem sido questionado pelo surgimento de trabalhos que evidenciam o isolamento do sorovar Bratislava no oviduto e no útero de fêmeas que abortaram e no trato reprodutivo de javalis (Ellis et al., 1986).

No Brasil, a leptospirose faz parte das doenças incluídas no Programa Nacional de Sanidade Suídea (PNSS) do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Mapa). Segundo o regulamento do Mapa “[...] toda granja de suídeos certificada deverá ser livre de peste suína clássica, doença de Aujeszky, brucelose, tuberculose, sarna, e livre ou controlada para leptospirose [...]”. Estabelece ainda, nas “Normas para Certificação de Granjas de Reprodutores Suídeos”, que, para a leptospirose, as granjas terão duas opções. Nas granjas de reprodutores consideradas livres de leptospirose, será obrigatório o controle sorológico, devendo ser realizadas provas sorológicas de microaglutinação com intervalo de seis meses. Os soros devem ser testados frente aos sorovares Canicola, Grippothyphosa, Hardjo, Icterohaemorrhagiae, Pomona e Bratislava, com apresentação de



resultados negativos. A critério da autoridade sanitária competente, outros sorovares poderão ser acrescentados. As granjas de reprodutores consideradas controladas para leptospirose pelo uso de vacina deverão conter no certificado a expressão “Granja vacinada para leptospirose”, devendo a vacina utilizada conter todos os sorovares supracitados (Brasil, 2002).

Dessa maneira, a ocorrência de leptospirose em uma granja suinícola constitui uma ameaça real à atividade, mesmo naquelas onde há prática de avançados programas de reprodução assistida. Nesse sentido, nas seções seguintes desta revisão, serão apresentados os principais aspectos relacionados à etiologia, à epidemiologia, à patogênese, aos sinais clínicos, ao controle e à profilaxia da leptospirose em suínos.

### Etiologia

A taxonomia da *Leptospira* spp. é confusa e controversa. Até o início da década de 80, havia apenas duas espécies identificadas: *L. biflexa*, com sorovares saprófitas não patogênicos, e *L. interrogans*, que agrupava sorovares patogênicos para animais domésticos, silvestres e o homem. O surgimento de técnicas moleculares, como a hibridação do DNA e a análise de endonucleases de restrição, possibilitou a identificação das atuais 18 espécies e mais de 200 sorovares, os quais são agrupados em quase 30 sorogrupos (Lefebvre, 2004; Lyle, 2009).

São células helicoidais flexíveis, com aproximadamente 0,1  $\mu\text{m}$  de diâmetro e 6 a 20  $\mu\text{m}$  de comprimento. Movimentam-se ativamente por rotações e flexões ao longo de seu próprio eixo devido à atividade mecânica de seus dois flagelos periplasmáticos. São bactérias Gram-negativas que reagem pouco aos corantes anilínicos. Entretanto, são visíveis quando coradas por métodos que empregam a prata (Warthin-Starry ou Levaditi) e observadas sem adição de corante por microscopia de contraste de fase ou pela microscopia de campo escuro. Sua multiplicação é por fissão transversa. São bactérias obrigatoriamente aeróbias e quimiorganotróficas, que utilizam como fonte de energia apenas ácidos graxos ou álcoois graxos com 15 ou mais átomos de carbono (De la Maza et al., 2004; Adler e Faine, 2006).

Por serem bactérias que dependem do ferro para crescer e se multiplicar, os sorovares patogênicos produzem hemolisinas que destroem eritrócitos, liberando na circulação uma grande quantidade do ferro complexado do grupo heme, já que este nutriente não é facilmente encontrado na forma livre no hospedeiro (Faine, 1959; Wandersman e Stojiljkovic, 2000; Lee et al., 2002; Louvel et al., 2006). Logo, a capacidade de gerar hemólise parece ser essencial para a sobrevivência e para o sucesso reprodutivo das leptospirosas patogênicas, não ocorrendo, no entanto, este processo nos sorovares saprófitas (Carvalho et al., 2010). As hemolisinas – junto aos filamentos axiais (para penetração em “saca-rolhas”), a membrana externa (capa) e as proteínas sorovariantes específicas – constituem os principais fatores de virulência do agente.

O *habitat* das leptospirosas inclui água estagnada, solo úmido, matéria orgânica em decomposição, plantas, animais e o homem. Em ausência de parasitismo, as condições ótimas de sobrevivência das leptospirosas são umidade, temperatura de 28°C e pH neutro ou levemente alcalino (Perry e Hardy, 2000). Registros experimentais confirmaram até 180 dias de viabilidade de leptospirosas nessas condições. O sorovar Pomona pode persistir até seis meses em solos saturados de umidade, sobrevivendo apenas 30 minutos em solo seco. Temperaturas acima de 50°C causam a morte das leptospirosas, que também são sensíveis a detergentes e desinfetantes comuns (Lefebvre, 2004; Gerardi e Zimmerman, 2005).

### Patogênese

As leptospirosas penetram ativamente através da pele íntegra ou escarificada e também das mucosas ocular, digestiva, respiratória e geniturinária. O período de incubação é de dois a cinco dias (Blenden, 1975; Neibergs e Zanella, 2010).

Após transporem as barreiras naturais do organismo, multiplicam-se ativamente no interstício e nos fluidos orgânicos (sangue, linfa e líquido cefalorraquidiano - LCR), caracterizando um quadro septicêmico agudo denominado leptospiremia. Nessa fase, ocorrem disseminação hematogênica com localização e proliferação em órgãos parenquimatosos, particularmente fígado, rins, baço e, algumas vezes, meninges, bem como nos fetos, onde se multiplicam e causam a morte e reabsorção do produto, abortamento ou nascimento de prole fraca. As lesões primárias são decorrentes da ação mecânica do microrganismo nas células endoteliais dos vasos sanguíneos. A consequência direta dessa lesão nos vasos de pequeno calibre são as hemorragias, seguidas da formação de trombos que bloqueiam o suprimento sanguíneo nas áreas acometidas. O processo hemolítico, decorrente da ação de elementos secretados pelos sorovares patogênicos, causa anemia, icterícia e hemoglobinúria. Entretanto, a icterícia ocorre principalmente devido à lesão hepática, e não à destruição de hemácias. A leptospiremia dura, em geral, de dois a três dias (Rose, 1966; Faine, 1982; Adler e Moczetuma, 2010).

O estado de portador crônico é o segundo período clínico, denominado leptospirúria, referido como de imunidade, com presença de anticorpos circulantes e de leptospirosas na urina. A resposta humoral é o principal mecanismo de defesa contra a leptospirose. Dependendo da rapidez e eficiência da resposta imune, a infecção pode culminar com a morte, cronicidade ou evoluir para a cura. Um grupo de imunoglobulinas, as IgG, provocam lise das leptospirosas circulantes por meio da opsonização, resultando na remissão dos sinais clínicos.



Nesta fase, as leptospiros tendem a persistir em lugares onde a atividade de anticorpos é mínima, como nos túbulos renais, na câmara anterior do olho e no útero (Costa et al., 1981; Faine, 1994; Alt e Bolin, 1996; Sarazá e Sánchez-Vazcaíno, 2002). A excreção urinária de leptospiros é intermitente e pode ser de longa duração, dependendo dos hospedeiros animais acometidos e do sorovar envolvido. Em animais de produção infectados, o agente tem sido evidenciado na urina, no sêmen e em corrimentos vaginais, o que confirma não só a colonização dos túbulos renais como também dos órgãos reprodutores e das glândulas anexas (Ellis, 1994). A partir da instalação do período de imunidade e leptospiúria, algumas lesões poderão se estabelecer devido agora à persistência do microrganismo em locais específicos onde ocorrem reações de hipersensibilidade do tipo III, nas quais há a deposição nos tecidos de imunocomplexos formados *in vivo* (Turner, 1967).

### Sinais clínicos

Nos suínos a infecção é subclínica ou assintomática. Abortamento tardio é, muitas vezes, o único sinal clínico da doença. Geralmente os sinais clínicos apresentados pelo hospedeiro infectado são variáveis de acordo com a extensão das lesões e o tipo de órgão atingido. Entre os animais de produção explorados em ecossistemas rurais, as manifestações clínicas mais frequentes são as da esfera reprodutiva, que se caracterizam por descargas vulvares, abortamento usualmente no terço final da gestação, infertilidade, repetição de cio, natimortalidade e nascimento de leitões debilitados, que morrem nos primeiros dias de vida (Guimarães et al., 1982/1983; Ellis, 1994; Ferreira Neto et al., 1997; Girio et al., 1998; Delbem et al., 2002). Alguns sinais particulares podem ser observados de acordo com a espécie animal e em determinadas faixas etárias.

Na forma aguda, podem ocorrer febre e mastite focal não supurativa em animais adultos. Em suínos jovens, pode ocorrer febre, anorexia, icterícia, hemoglobinúria e alta mortalidade, principalmente de recém-nascidos. Os leitões que morrem por leptospirose podem apresentar anemia, hemorragias petequiais e sufusões subserosas e submucosas, esplenomegalia, fígado aumentado de volume e com áreas amareladas irregulares, rins congestos, aumentados de volume, com hemorragias corticais em infecções recentes e com focos necróticos acinzentados em infecções observadas após sete dias. Nos casos mais graves, podem estar presentes hemorragias petequiais subpleurais e hepatização dos lobos pulmonares, bem como hemorragias petequiais no epicárdio e endocárdio. Os linfonodos podem se apresentar edematosos e aumentados de volume (Corrêa e Corrêa, 1992; Sobestiansky et al., 1999; Soto et al., 2007). 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 pedalagem (Faine, 1982). Na forma crônica, comum nos animais adultos, pode ocorrer a leptospiúria, geralmente com o sorovar *Pomona*, sendo os suínos considerados hospedeiros de manutenção deste sorovar. Infertilidade, abortamentos e natimortalidade são comuns aos sorovares *Canicola*, *Pomona* e *Icterohaemorrhagiae* (Ellis, 2006).

A cura da leptospirose depende do aparecimento de anticorpos circulantes, geralmente durante a segunda semana pós-infecção. Os anticorpos protetores são do tipo IgM e IgG, estando dirigidos principalmente para os antígenos da estrutura externa da bactéria. Os anticorpos aglutinantes, principalmente IgM, podem ser detectados por muito tempo (até anos) após a suspensão da bacteremia, não sendo indicativo do estado imune nem do estado de portador. A eliminação de leptospiros na urina pode ocorrer na ausência de anticorpos ou pode cessar antes do desaparecimento das imunoglobulinas. A imunidade que se instaura depois da cura é sólida e específica para o sorovar infectante (Vasconcellos, 1993, 1997; Adler e Moczetuma, 2010).

### Epidemiologia

A suscetibilidade do suíno em contrair a infecção por leptospiros foi conhecida em 1944, quando Gsell, na Suíça, demonstrou a etiologia da meningite em leitões (Santa Rosa et al., 1962). Os suínos são suscetíveis a vários sorovares, sendo considerados hospedeiros definitivos dos sorovares *Pomona*, *Bratislava* e *Tarassovi* e hospedeiros acidentais dos sorovares *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Autumnalis*, *Hardjo* e *Grippotyphosa*. Assumem papel de reservatórios de leptospiros, inclusive para outras espécies e para o homem, por apresentarem particularidades como: prolongado período de leptospiremia geralmente sem externar sinais clínicos, eliminação na urina de alta concentração de leptospiros viáveis em poucos dias após a infecção e durante período superior a um ano (Faine, 1982; Ellis, 1992, 2006).

As vias de eliminação implicadas com a disseminação da leptospirose suína incluem urina, sêmen, produtos do abortamento e secreções vaginais (Ellis et al., 1985, 1986). Os mecanismos de contágio podem ser tanto indiretos, por meio do contato com materiais contaminados, como alimentos, água e fômites, e da prática da inseminação artificial quando o sêmen é colhido de doadores infectados; quanto diretos, por meio da transmissão venérea pela cópula (Sleight e William's, 1961; Santa Rosa et al., 1980; Neiberger e Zanella, 2010). Há controvérsias quanto à transmissão da leptospirose via inseminação artificial (Kiktenko et al., 1976). Além do controle sanitário dos doadores de sêmen, estudos sobre novas combinações de antibióticos acrescentados aos diluidores de sêmen oferecem métodos seguros para o bloqueio desta via de transmissão (Heinemann et al., 1999, 2000; Miraglia et al., 2003). A aquisição de fêmeas e machos para reprodução originários de outras granjas



assume um importante papel na transmissão da leptospirose suína, devido ao risco de serem adquiridos animais infectados (Mores, 1999).

Ambientes por onde circulam roedores também são constantemente contaminados por leptospiros eliminadas pela urina desses 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. Cogita-se que, neste último grupo de animais, a interação hospedeiro-parasita possui uma condição de equilíbrio, em que os animais acometidos frequentemente não apresentam qualquer sinal da infecção (Vasconcellos, 1987).

As primíparas ou marrãs originárias da própria granja ou recém-adquiridas assumem importância na suscetibilidade da doença, apresentando quadros de abortamento. Na primeira entrada da leptospirose suína em uma granja, fêmeas mais velhas também podem ser afetadas com quadros de abortamento, elevada taxa de mumificação fetal, natimortalidade e leitões com baixa 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; Soto et al., 2007).

### Diagnóstico epidemiológico

Devido ao grau considerável de dependência ambiental das leptospiros, a epidemiologia da leptospirose suína está intimamente relacionada com o ambiente, uma vez que este fornece as condições para instalação de um foco de infecção que irá disseminar o agente. Dos múltiplos sorovares já identificados, é comum a todos a necessidade de umidade e a extrema sensibilidade ao meio ambiente. A umidade, portanto, constitui um fator ambiental de grande importância epidemiológica na leptospirose suína, e fatores climáticos, como estação de chuvas, temperatura vento e umidade relativa do ar, influem de maneira significativa na epidemiologia da doença. Ecologicamente, as regiões tropicais e subtropicais são mais favoráveis à doença do que as regiões temperadas, secas e frias (Szyfres, 1976; Faine, 1982; Boquist et al., 2005).

Fatores como idade e gênero, sobretudo fêmeas mais velhas, influem profundamente na presença da leptospirose em uma granja. Outro fator relevante é a ampla variedade de espécies susceptíveis que também se comportam como reservatórios. No caso dos suínos, os roedores se destacam pela sua constante presença nas granjas devido à abundância de alimento e abrigo. Esses animais se comportam como importantes reservatórios de diversos sorovares de *Leptospiras* spp. (Faine, 1982; Simões, 1986).

A densidade da população de animais, em geral bastante alta nas criações industriais de suínos, constitui uma característica epidemiológica fundamental que influi diretamente na ocorrência da leptospirose no plantel. Quanto maior a proporção de animais por unidade de área, maior o risco de exposição por contato direto com a fonte comum. Um pequeno número de animais portadores em um ambiente favorável pode contaminar rapidamente todo o meio compartilhado (Szyfres, 1976; Soto et al., 2007).

A procedência dos animais adquiridos também assume grande importância. Fêmeas reprodutoras adquiridas podem ser oriundas de granjas ou de exposições de animais onde a leptospirose pode estar presente. A introdução desses animais em novas unidades favorecerá a disseminação do agente. Veículos e visitantes também podem transportar mecanicamente as leptospiros (Mores, 1999; Sobestiansky et al., 1999).

### Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico da leptospirose suína é difícil, uma vez que dificilmente os animais, principalmente os adultos, externam sintomas (Ellis, 2006). Em animais jovens, os sinais clínicos, como febre, anorexia, icterícia e hemoglobinúria, podem ser sugestivos de leptospirose (Corrêa e Corrêa, 1992). Nas fêmeas, a ocorrência de abortamentos, partos distócicos, leitegadas pequenas, baixo número de nascidos totais, mumificação fetal, natimortalidade e nascimento de leitões fracos, aumentando significativamente o índice de mortalidade, podem ser um indicativo da infecção (Soto et al., 2007). No entanto, deve-se sempre buscar a comprovação por meio de técnicas laboratoriais, uma vez que outras moléstias infecciosas, como brucelose, parvovirose, peste suína e pseudorraiva, podem também determinar quadros clínicos semelhantes (Sobestiansky et al., 1999).

As diversas técnicas laboratoriais visam à detecção direta ou indireta do agente ou do seu material genético (Santa Rosa et al., 1969/1970; Faine et al., 1999). Para a determinação da ocorrência da leptospirose suína em um rebanho, indica-se a associação de meios diagnósticos, ou seja, uma combinação de provas sorológicas e de detecção direta do agente (Larsson et al., 1984).

### Diagnóstico laboratorial direto

Durante a leptospirose, duas formas principais de diagnóstico laboratorial direto podem ser utilizadas. A primeira por colheita de sangue heparinizado e urina para exame direto em microscópio de campo escuro ou contraste de fase. Uma gota de sangue é examinada a fresco, entre lâmina e lamínula. A urina é submetida a enriquecimento por centrifugação, e o sedimento analisado. Este teste apresenta algumas desvantagens que limitam sua utilização, como baixa sensibilidade, necessidade de examinador qualificado, avaliação de várias



amostras de um mesmo animal devido à eliminação intermitente de leptospira e lise bacteriana pelo pH ácido da urina (Vasconcellos, 1979; Bolin et al., 1989). O segundo método é realizado pelo cultivo bacteriano em meio bacteriológico, como o de Fletcher ou Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH), e também por inoculação em cobaias (Quinn et al., 1994; Krauss et al., 2003; De la Maza et al., 2004; Adler e Moctezuma, 2010). A cultura de leptospira de fluidos corporais é a forma mais adequada, mas apresenta como desvantagem alta demanda de tempo, chegando a levar mais de seis meses, além de ser muito laboriosa e de baixa sensibilidade. O cultivo de amostras *post mortem* pode falhar, pois as leptospiras podem morrer antes da inoculação no meio de cultura (Oliveira, 1988; Shimabukuro et al., 2003). Contudo, o isolamento do agente permite o diagnóstico definitivo, propiciando a identificação do sorovar infectante que é necessário para a condução de estudos epidemiológicos e profiláticos da doença (Vasconcellos, 1987, 1993; Faine et al., 1999).

Apesar das limitações, as técnicas de biologia molecular vêm se destacando por preencherem as lacunas de sensibilidade e praticidade das outras provas diagnósticas utilizadas na pesquisa de *Leptospira* spp. Como o alvo dessas técnicas é o DNA, uma molécula muito estável que pode ser facilmente detectada ainda quando da utilização de amostras autolizadas e/ou contaminadas, esses métodos proporcionam o diagnóstico rápido e sensível, particularmente nos casos em que outras provas seriam inviáveis. 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 (Shimabukuro et al., 2003; Soto et al., 2007).

Técnicas recentes na pesquisa de leptospiras em fluidos têm sido aperfeiçoadas por meio do teste de ELISA de captura, que utiliza o antígeno recombinante LipL32, presente na membrana externa da bactéria e específico de sorovares patogênicos. As técnicas de imuno-histoquímica (IHQ) ampliam a capacidade de detecção das leptospiras íntegras ou fragmentadas. O agente é detectado com o auxílio de anticorpos específicos marcados com enzimas como peroxidase ou com fluoresceína (Scanziani et al., 1989; Dey et al., 2004; Haanwinckel et al., 2004).

As técnicas de impregnação pela prata, como a técnica de Levadite e a de Warthin-Starry, são utilizadas rotineiramente na identificação de alguns tipos de espiroquetas, embora alguns inconvenientes, como dificuldade em definir morfolologicamente o agente, interferência dos reagentes empregados e custo elevado, mostram que este teste possui baixa sensibilidade, relacionada com a fase crônica da doença e, assim, sua aplicabilidade limita-se a casos em que há sintomas clínicos da infecção (Alves, 1987; Scanziani et al., 1989; Radostits et al., 2000; Hines, 2007; Figueiredo, 2011).

### Diagnóstico laboratorial indireto

Mesmo com a disponibilidade de outras técnicas, a soroaglutinação microscópica (SAM) é o método diagnóstico indireto mais praticado para pesquisa de leptospirose, principalmente em suínos. É o método de referência preconizado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, sendo considerado sorogrupo específico (Vasconcellos, 1979; Costa et al., 1998; Faine et al., 1999; Brasil, 2002). O ponto de partida da SAM é a diluição dos soros de 1:100, na mistura final soro/antígeno. A execução de exames em diluições inferiores a este valor aumenta a frequência de reações inespecíficas. Os soros são triados nesta diluição frente a uma coleção de antígenos mantidos no laboratório. A segunda etapa da reação consiste no reteste dos soros com as variantes sorológicas em que houve aglutinação na triagem, porém em uma série de diluições geométricas de razão dois (titulação). O título do soro é, por definição, a recíproca da sua maior diluição onde ainda ocorre aglutinação (Santa Rosa et al., 1969/1970; Vasconcellos et al., 1990).

A coleção de antígenos mantida por um laboratório que executa a SAM como método de rotina pode variar de uma localidade para a outra e também segundo as espécies animais cujos soros são examinados. No entanto, para fins de vigilância epidemiológica, é recomendável que as coleções sejam constituídas com pelo menos uma variante sorológica por sorogrupo e de algumas estirpes de importância regional (Faine, 1982; Sérgio Santos de Azevedo, 2011; UFCG, Campina Grande, PB; informação verbal).

A interpretação da SAM pode sofrer interferência por fatores como o uso de vacinas polivalentes e por reações cruzadas que ocorrem entre sorogrupos distintos, principalmente na fase aguda da doença (Faine, 1994; Oliveira, 1999). Dessa maneira, o histórico do uso de vacinas antileptospirose suína em fêmeas reprodutoras é importante para a interpretação dos resultados, uma vez que esses animais podem apresentar títulos de anticorpos vacinais. Entretanto, os títulos de anticorpos vacinais detectáveis na SAM não ultrapassam a titulação 400 e tendem a diminuir até atingirem níveis não perceptíveis em aproximadamente dois meses. Apesar do decréscimo dos títulos de anticorpos vacinais, o animal estará protegido por até seis meses pela formação de IgG estimulada pela vacinação (Sobestiansky et al., 1999). O anticorpo inicialmente formado pelo estímulo vacinal é a IgM, que é detectada prioritariamente no teste da SAM, e posteriormente ocorre a formação de IgG.

A técnica de ELISA é de grande valor na detecção de imunoglobulinas específicas da classe IgM, IgG e IgA, possibilitando a distinção da infecção recente da ocorrida no passado com uma única amostra de soro. Essa técnica é mais sensível e específica que a SAM (Dey et al., 2004).

As lesões decorrentes da presença do agente em cortes histológicos podem ser identificadas pela coloração hematoxilina-eosina. Alterações histológicas em suínos durante a fase aguda da leptospirose foram



relatadas por Hanson e Tripathy em 1986. Essas alterações são caracterizadas por lesão tubular renal, necrose focal do fígado, infiltração linfocítica da glândula adrenal e meningoencefalite associada à infiltração linfocítica perivascular. Durante a fase crônica da doença, as principais alterações histopatológicas ocorrem nos rins e são caracterizadas por uma progressiva nefrite intersticial focal. O infiltrado inflamatório, que consiste de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, pode ser extenso em algumas áreas. Alterações como fibrose e/ou atrofia dos glomérulos, espessamento da cápsula de Bowman contendo material eosinofílico granular podem estar presentes. Demais alterações consistem em atrofia ou hiperplasia e presença de debris necróticos no lúmen tubular e hemorragias no espaço intersticial (Delbem et al., 2002; Hashimoto et al., 2008; Figueiredo, 2011). Girio et al. (1998), em exames histopatológicos realizados no aparelho reprodutor de fêmeas suínas reagentes ao sorovar *Icterohaemorrhagiae*, observaram endometrite, salpingite e vaginite. Na ocasião, a frequência de lesões observadas no trato reprodutivo e nos rins foi de 50,1 e 32,9%, respectivamente.

Têm sido realizados diversos estudos para o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico laboratorial mais sensíveis e específicas que as atualmente utilizadas. Destacam-se os trabalhos com a técnica de diagnóstico precoce que utilizou anticorpos fluorescentes dirigidos contra a proteína de membrana LipL32 existente somente em sorovares patogênicos. Outros estudos avaliaram a reação de contraímunoelctroforese 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 (Genovez et al., 2001; Dey et al., 2004).

### Controle por meio de antibioticoterapia

O tratamento medicamentoso tem por objetivo principal conter a bacteremia e seus efeitos nos animais clinicamente afetados, bem como reduzir a eliminação do agente via urina, sêmen e secreção vaginal dos animais acometidos pela forma crônica da infecção.

As leptospirosas são sensíveis a uma ampla variedade de drogas antimicrobianas. Estudos *in vitro* comprovam alta sensibilidade à penicilina G, à ampicilina, à amoxicilina, à eritromicina e às fluoroquinolonas. São relativamente resistentes à cefalotina, ao clorafenicol e às sulfonamidas. As cefalosporinas de primeira e segunda geração devem ser evitadas para o tratamento, em decorrência de sua baixa atividade frente à *Leptospira* spp. Dos diversos produtos ensaiados para tal fim, a estreptomicina aplicada pela via parenteral, usualmente na concentração de 25 mg/kg de peso vivo, tem sido a medicação de escolha, embora algumas restrições tenham sido aventadas quanto à presença de resíduos deste antibiótico nos alimentos de origem animal. Foi proposta uma associação entre penicilina e di-hidroestreptomicina, havendo, assim, um sinergismo entre as drogas. Enquanto a penicilina age na parede da leptospira, a di-hidroestreptomicina inativa a síntese proteica. No entanto, o uso de drogas que provocam a lise bacteriana deve ser cauteloso em virtude da liberação de endotoxinas na corrente sanguínea, com efeitos adversos para o hospedeiro (Guimarães, et al., 1982/1983; Ellis, 2006; Prescott, 2006).

### Medidas preventivas aplicadas aos suscetíveis

As vacinas atualmente disponíveis no mercado brasileiro contra a leptospirose são polivalentes, produzidas com cepas íntegras inativadas do agente. Os sorovares comumente utilizados para a produção da vacina são: Canicola, *Icterohaemorrhagiae*, Copenhageni, Pomona, Grippotyphosa e Bratislava. O esquema de vacinação mais frequente consiste na aplicação de duas doses da vacina nas marrãs ou primíparas, com um intervalo de 14 dias entre as doses e entre a última dose e a cobertura. Matrizes acima de um parto devem ser vacinadas durante a lactação, em torno de 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. Em suínos e bovinos tem ocorrido uma tendência para o estabelecimento de uma sistemática de vacinação associada ao ciclo reprodutivo individual das fêmeas ao invés do esquema tradicional de uma vacinação coletiva no menor espaço de tempo possível. A determinação da relação custo/benefício dos programas de controle da leptospirose animal, incluindo avaliação da vacinação isolada ou combinada ao tratamento com antibióticos e modificações ambientais, é um ponto de destaque (Carvalho, 2005; Soto et al., 2007).

As vacinas antileptospirose de uso animal são controladas segundo protocolos internacionais, que incluem testes de inocuidade e de potência. No entanto, a despeito de atenderem a estas exigências, foi constatado que, em algumas ocasiões, os animais vacinados adquirem proteção contra a doença, mas não contra a infecção, e podem eliminar leptospirosas via urina (Bey e Johnson, 1993). É sabido que as vacinas antileptospirose em suínos previnem a ocorrência da doença, entretanto a especificidade dos sorovares é fator limitante na eficiência das vacinas. Apesar do consenso de que a proteção é sorovar específica, tem sido investigada a proteção cruzada entre representantes de um mesmo sorogrupo (Prescott et al., 1991; Costa et al., 1998; Tabata et al., 2002; Soto et al., 2007).

A interferência da vacinação nos resultados dos testes de diagnóstico tem sido investigada, e parece ser possível o ajuste de concentrações de antígeno vacinal de modo a ser conferida a proteção exigida com pouca influência nos resultados dos testes sorológicos (Favero et al., 1997).



### Medidas de combate aos reservatórios animais sinantrópicos

Os representantes da família Muridae (*Rattus rattus*, *Rattus norvegicus* e *Mus musculus*) são animais originários do continente asiático que, por meio das grandes navegações ocorridas no passado, foram distribuídos por todo o globo, persistindo graças à extrema capacidade de adaptação. No Brasil, esses animais estão presentes nos ecossistemas rurais e urbanos e mantêm estreito vínculo com os seres humanos que lhes propiciam as condições de abrigo e alimentação. As medidas de combate a esses reservatórios incluem a modificação ambiental, as medidas preventivas, as medidas ofensivas, o uso técnico de raticidas e a educação em saúde, que pressupõe a introdução de novos hábitos culturais.

O armazenamento dos insumos utilizados na suinocultura deve ser realizado em ambientes providos de forro no telhado, com instalação de telas protetoras em janelas e frestas, e rigoroso controle no fluxo de entrada e saída. Também é fundamental a captação e o destino adequado de todo o lixo produzido na propriedade, principalmente quanto a restos de alimentos. Aliado às medidas preventivas, recomenda-se a utilização de armadilhas e substâncias raticidas, embora a presença de estirpes de roedores geneticamente resistentes à warfarina já tenha sido confirmada no Brasil (Carvalho Neto, 1986).

### Medidas preventivas aplicadas às vias de transmissão

Piffer et al. (1998) afirmaram que uma granja suinícola oferece múltiplas maneiras para a viabilidade, a permanência e a transmissão da leptospirose por meio de características favoráveis do ambiente, do manejo e das instalações. Como as leptospirosas são eliminadas no ambiente compartilhado por vários animais, a prevenção da infecção é estreitamente dependente de medidas de saneamento da granja e de diagnóstico da doença, que, muitas vezes, são difíceis de serem praticadas, principalmente em granjas que não possuem recursos técnicos. As leptospirosas encontram, nas coleções de águas paradas, representadas por áreas alagadiças, bebedouros do tipo canaleta e reservatórios de água não higienizados periodicamente, condições para sobreviver e meios para alcançar um suíno susceptível (Delbem et al., 2004). Devido a sua sensibilidade a diversos desinfetantes e detergentes, o manejo de desinfecção da granja, com a realização do vazio sanitário no sistema “tudo dentro, tudo fora”, constitui medida importante na eliminação do agente presente nas instalações das granjas suinícolas (Sobestiansky et al., 1999). Conjuntamente, deve-se realizar a drenagem das áreas alagadiças próximas às instalações dos suínos, a substituição dos bebedouros do tipo canaleta 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 canaleta, pois tal prática parece ter sido eficiente para os reservatórios de água (Delbem et al., 2004).

O controle na aquisição de fêmeas e machos para reprodução, originários de outras granjas, assume um importante papel na prevenção da leptospirose suína, devido ao risco de serem adquiridos animais infectados (Mores, 1999). Práticas de inseminação artificial que utilizam sêmen tratado com drogas antimicrobianas são eficientes na prevenção da transmissão do agente.

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 sororreagentes para a leptospirose suína podem contribuir para diminuir a perpetuação da infecção (Soto et al., 2007).

### Considerações finais

A leptospirose em suínos constitui uma causa importante de deficiências reprodutivas que culminam em prejuízos econômicos para o setor produtivo. Medidas preventivas globais, executadas sem planejamento, podem ser ineficientes no controle da doença, uma vez que a ocorrência da infecção em uma granja pode estar ligada a características locais. Assim, para o diagnóstico, faz-se necessária a investigação epidemiológica atrelada a técnicas laboratoriais sensíveis e específicas, com vistas a determinar a(s) sorovariante(s) envolvida(s). Esses procedimentos são recomendados, pois possibilitam um direcionamento específico na execução dos programas de controle e profilaxia da enfermidade. O uso de antimicrobianos no controle da infecção deve ser feito com cautela e receber atenção especial em virtude de que resíduos dessas drogas são encontrados nos produtos finais destinados ao consumo humano.

### Referências

- Adler B, Faine S.** The genus leptospira. In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer KH, Stackebrandt E (Ed.). The prokaryotes: a handbook on the biology of bacteria. Vol. 7. Proteobacteria: delta and epsilon subclasses. Deeply rooting bacteria. 3.ed. New York: Springer, 2006. p.294-311.
- Adler B, Moctezuma AP.** Leptospira. In: Gyles CL, Prescott JF, Songer G, Thoen CO. (Ed.). Pathogenesis of bacterial infections in animals. 4.ed. Ames, IA: Wiley-Blackwell, 2010. p.527-548.
- Alt DP, Bolin C.** Preliminary evaluation of antimicrobial Agents for treatment of *Leptospira interrogans* serovar



- pomona infection in hamsters and swine. *Am J Vet Res*, v.57, p.59-62, 1996.
- Alves VAF, Vianna MR, Yasuda PH, De Brito T.** Detection of leptospiral antigen in the human liver and kidney using an immunoperoxidase staining procedure. *J Pathol*, v.159, p.123-131, 1987.
- Bey RF, Johnson RC.** Leptospiral vaccines: immunogenicity of protein free medium cultivated whole cell bacterians in swine. *Am J Vet Res*, v.12, p.2299-2301, 1993.
- Blaha T** (Ed). *Epidemiología especial veterinaria*. Zaragoza: Acribia, 1995. p.95-103.
- Blendon DC.** Aspectos epidemiológicos de la leptospirosis. In: Reunion interamericana sobre el controle de la fiebre aftosa y otras zoonosis, 8, 1975, Guatemala. Washington, DC: Organizacion Panamericana de la Salud, 1976. p.160-168. (Publicacion Cientifica, 316).
- Bolin CA, Zuerner RL, Trueba G.** Effect of vaccination with a pentavalent vaccine containing leptospira interrogans serovar hardjo type hardjo-bovis vaccine on type hardjo-bovis infection of cattle. *Am J Vet Res*, v.50, p.2004-2008, 1989.
- Boquist S, Hothi UT, Magnusson A.** Annual variations in leptospira seroprevalence among sows in southern vietnam. *Trop Anim Health Prod*, v.6, p.443-449, 2005.
- Brasil.** Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 19 de 15 de Fevereiro de 2002. Normas para a certificação de granjas de reprodutores suídeos. Brasília, DF: MAPA, 2002. (DOU, 01/03/2002).
- Carvalho E, Barbosa AS, Gómez RM, Oliveira ML, Romero EC, Gonçalves AP, Morais ZM, Vasconcellos SA, Ho PL.** Evaluation of the expression and protective potential of leptospiral sphingomyelinases. *Curr Microbiol*, v.60, p.134-142, 2010.
- Carvalho LFOS.** 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: AVESUI, 2005. p.14. Resumo.
- Carvalho Neto C.** Estudos sobre a resistência a warfarina em roedores da cidade de São Paulo, SP. 1986. 74f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, São Paulo, 1986.
- Corrêa WM, Corrêa CNM** (Ed.). *Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Médica Científica, 1992. 843p.
- Costa AV, Silvio IC, Miranda-filho G, Silva VV, Caldas EM, Brito E, Sampaio MB.** Estado imunológico na leptospirose. *Rev Inst Adolfo Lutz*, v.41, p.93-100, 1981.
- Costa MCR, Moreira EC, Leite RC, Martins NRS.** Avaliação da imunidade cruzada entre *Leptospira hardjo* e *L. wolffi*. *Arq Bras Med Vet Zootec*, v.50, p.11-17, 1998.
- Dannenberg HD, Richter W, Wesche WD.** *Schweinekrankheiten*. Berlin: Veb Deutscher Landwirtschaftsverlag, 1975. 465p.
- De la Maza LM, Pezzlo MT, Shigei JT, Peterson EM** (Ed.). *Color atlas of medical bacteriology*. Washington, DC: ASM Press, 2004. p.266-267.
- Delbem ACB, Freitas JC, Bracarense APFRL, Müller EE, Oliveira RC.** Leptospirosis in slaughtered sows: serological and histopathological investigation. *Braz J Microbiol*, v.33, p.174-177, 2002.
- Delbem ACBF, Silva RLF, Silva CA, Müller EE, Dias RA, Neto JSF, Freitas JC.** Fatores de risco associados à soropositividade para leptospirose em matrizes suínas. *Ciênc Rural*, v.34, p.847-852, 2004.
- Dey S, Mohan CM, Kumart MAS.** Recombinant LipL32 antigen-based single serum dilution ELISA for detection of canine leptospirosis. *Vet Microbiol*, v.103, p.99-106, 2004.
- Ellis WA.** Leptospirosis. In: Straw BE, D'allaire S, Mengeling WL, Taylor DJ, Leman AD (Ed.). *Diseases of swine*. 9.ed. Ames, IA: Blackwell, 2006. p.691-700.
- Ellis WA.** Leptospirosis as a cause of reproductive failure. *Veterinary Clinics of North America: food animal practice*, v.10, n.3, p.463-478, 1994.
- Ellis WA.** Leptospirosis in pig. *Pig Vet J*, v.28, p.24-34, 1992.
- Ellis WA, Cassells JA, Doyle J.** Genital leptospirosis in bull. *Vet Rec*, v.118, p.333, 1986.
- Ellis WA, O'Brien JJ, Cassells JA, Neill SD, Hanna J.** Excretion of *Leptospira interrogans* serovar hardjo following calving or abortion. *Res Vet Sci*, v.39, p.296-298, 1985.
- Faine S.** Guidelines for the control of leptospirosis. Geneva: World Health Organization, 1982. 100p. (WHO offset publication 67).
- Faine S.** Iron as a growth requirement for pathogenic leptospira. *J Gen Microbiol*, v.20, p.246-251, 1959.
- Faine S** (Ed.). *Leptospira and leptospirosis*. Boca Raton, FL: CRC, 1994. 353p.
- Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P** (Ed.). *Leptospira and leptospirosis*. 2.ed. Melbourne: MEDISCI, 1999. 272p.
- Fávero ACM, Mangerona ACS, Alessi LJ, Morais ZM, Pinheiro SR, Ferreira Neto JS, Vasconcellos SA.** Aglutininas pós-vacinais em bovinos imunizados com bacterina tetravalente contra a leptospirose: influência de reações pré-vacinais, homólogas e heterólogas. *Arq Inst Biol São Paulo*, v.64, p.45-55, 1997.
- Ferreira Neto JS, Vasconcellos AS, Ito FH, Moretti ASA, Camargo CRA, Sakamoto SM, Marangon S, Turilli C, Martini M.** *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae and the reproductive performance of





sows. *Prev Vet Med*, v.31, p.87-93, 1997.

**Figueiredo IL.** Leptospirose em suínos de abate: estudo sorológico e histopatológico. 2011. 64f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Campina Grande, Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Patos, PB, 2011.

**Genovez ME, Yasuda PH, Vasconcellos SA, Scarcelli E, Cardoso MV, Girio RJS.** Avaliação da reação de contraímunoeletroforese como teste sorológico para diagnóstico da leptospirose suína. *Braz J Microbiol*, v.32, p.147-152, 2001.

**Gerardi MH, Zimmerman MC.** (Ed.). *Wastewater pathogens*. Hoboken, NJ: Wiley-Interscience, 2005. p.67-68.

**Girio RJS, Dias HLT, Mathias LA, Santana AE, Alessi AC.** Alterações reprodutivas, hematológicas e anatomopatológicas em fêmeas suínas com títulos de anticorpos contra *Leptospira interrogans* sorotipo icterohaemorrhagiae. *Rev Bras Ciênc Vet*, v.5, n.3, p.99-103, 1998.

**Guimarães MC, Côrtes JA, Vasconcellos AS, Ito FH.** Epidemiologia e controle da leptospirose em bovinos: papel do portador e seu controle terapêutico. *Comun Cienta Fac Med Vet Zootec USP*, v.6/7, p.21-34, 1982/1983.

**Haanwinckel MCS, Megid J, Souza LC.** Avaliação da prova de imunoperoxidase como recurso diagnóstico na leptospirose animal. *Arq Inst Biol São Paulo*, v.71, p.293-301, 2004.

**Hanson LE, Tripathy DN.** Leptospirosis. In: Leman AD, Straw B, Glock D, Mengeling WL, Penny RHC, Scholl E. (Ed.). *Diseases of swine*. 6.ed. Ames, IA: Iowa State University Press, 1986. p.591-599.

**Hashimoto VY, Anzai EK, Lima BAC, Silva FG, Alves LA, Freire RL, Teles PS, Garcia JL, Müller EE, Freitas JC.** Associação entre as lesões renais microscópicas e a presença de anticorpos contra *Leptospira* spp. em suínos aparentemente saudáveis, abatidos em frigorífico da região norte do estado do Paraná. *Semina: Ciênc Agr*, v.29, p.875-880, 2008.

**Heinemann MB, Garcia JF, Nunes CM, Gregori F, Moraes ZM, Vasconcellos AS, Richtzenhain LJ.** Detection and differentiation of *Leptospira* spp serovars in bovine semen by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. *Vet Microbiol*, v.73, p.261-267, 2000.

**Heinemann MB, Garcia JF, Nunes CM, Moraes ZM, Gregori F, Cortez A, Vasconcellos AS, Visintin JA, Richtzenhain LJ.** Detection of leptospires in bovine semen by polymerase chain reaction. *Aust Vet J*, v.77, p.32-34, 1999.

**Hines MT.** Leptospirosis. In: Sellon DC, Long MT. (Ed.). *Equine infectious diseases*. Saint Louis, MO: Saunders Elsevier, 2007. p.301-309.

**Jackson PGG, Cockcroft PD.** (Ed.). *Handbook of pig medicine*. Edinburgh: Saunders Elsevier, 2007. p.193-194.

**Kikitenko VS, Balashov NG, Rodina VN.** Leptospirosis infection through insemination of animals. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, v.20, p.207-213, 1976.

**Krauss H, Weber A, Appel M, Enders B, Isenberg HD, Schiefer HG, Slenczka W, Graevenitz AV, Zahner H.** (Ed.). *Zoonosis: infectious diseases transmissible from animals to humans*. 3.ed. Washington DC: ASM Press, 2003. p.203-205.

**Larsson CE, Yasuda PH, Santa Rosa CA, Costa EO.** Leptospirose suína: inquérito sorológico e bacteriológico em municípios dos estados de São Paulo, do Paraná e de Santa Catarina. *Revi Fac Med Vet Zootec USP*, v.21, p.43-50, 1984.

**Lee SH, Kim S, Park SC, Kim J.** Cytotoxic activities of leptospira interrogans hemolysin sphh as a pore-forming protein on mammalian cells. *Infect Immun*, v.70, p.315-322, 2002.

**Lefebvre BL.** Spiral-curved organisms V: leptospira. In: Hirsh DC, Maclachlan NJ, Walker RL. (Ed.). *Veterinary microbiology*. 2.ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2004. p.148-152.

**Louvel HS, Bommezzadri N, Zidane C, Boursaux-eude S, Creno S, Magnier A, Rouy Z, Médigue C, Saint Girons I, Bouchier C, Picardeau M.** Comparative and functional genomic analyses of iron transport and regulation in leptospira spp. *J Bacteriol*, v.188, p.7893-7904, 2006.

**Lyle SK.** Infections problems in last trimester pregnancy. In: Samper JC. (Ed.). *Equine breeding management and artificial insemination*. 2.ed. Philadelphia: Saunders, 2009. p.252-253.

**Mailloux M.** Leptospiroses = zoonoses. *Int J Zoonosis*, v.78, p.1158-1159, 2001.

**Miraglia F, Moraes ZM, Cortez A, Melville PA, Marvullo MFV, Richtzenhain LJ, Visintin JA, Vasconcellos SA.** Comparison of four antibiotics for inactivating leptospires in bull semen diluted in egg yolk extender and experimentally inoculated with *Leptospira santarosai* serovar guaricura. *Braz J Microbiol*, v.34, p.147-151, 2003.

**Mores N.** Cuidados com a leitoa de reposição. *Instr Téc Suinocultor*, n.14, p.1-2, 1999.

**Neiberghs H, Zanella R.** Leptospirosis in swine. In: Jiang Z, Ott TL. (Ed.). *Reproductive genomics in domestic animals*. Ames, IA: Wiley-Blackwell, 2010. p.108-110.

**Oliveira SJ.** Leptospirose em suínos. *Hora Vet*, v.7, n.41, p.5-8, 1988.

**Oliveira SJ.** Nova ameaça à reprodução em suínos, além da leptospirose? *Hora Vet*, v.19, n.111, p.87-90, 1999.

**Perry G, Hardy R.** A scientific review of leptospirosis and implications for quarantine policy. *Camberra*,



Australia: Canberra Publisher, 2000. 115p.

**Piffer IA, Perdomo CC, Sobestiansky J.** Efeitos de fatores ambientais na ocorrência de doenças. In: Sobestiansky J. (Ed). Suinocultura Intensiva: produção, manejo e saúde do rebanho. Brasília: Embrapa-SPI, 1998. p.257-274.

**Prescott JF.** Antimicrobial therapy of selected bacterial infections. In: Giguere S, Prescott JF, Baggot JD, Walker, RD, Dowling PM. (Ed.). Antimicrobial therapy in veterinary medicine. 4.ed. Ames: Blackwell, 2006. p.388.

**Prescott JF, Ferrier RL, Nicholson VM, Johnston KM, Hoff B.** Is canine leptospirosis underdiagnosed in southern ontario? A case report an serological survey. *Can Vet J*, v.32, p.481-486, 1991.

**Quinn PJ, Carter ME, Markey B, Carter GR.** (Ed.). *Clinical veterinary microbiology*. 9.ed. London: Wolfe, 1994. p.292-299.

**Radostits OM, Gay CC, Blood DC, Hinchcliff KW.** *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*. 9.ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p.971-985.

**Rose GW.** Mechanism of tissue cell penetration by leptospira pomona: active, penetration studies in vitro. *Am J Vet Res*, v.27, p.1461-1471, 1966.

**Santa Rosa CA, Castro AFP, Silva AS, Teruya JM.** Nove anos de leptospirose no Instituto Biológico de São Paulo. *Rev Inst Adolfo Lutz*, v.29/30, p.19-27, 1969/1970.

**Santa Rosa CA, Castro AFP, Troise C.** Isolamento de leptospira Pomona de suíno em São Paulo. *Arq Inst Biol São Paulo*, v.29, p.165-174, 1962.

**Santa Rosa CA, Sulzer CR, Yanaguita RM, Silva AS.** Leptospirosis in wildlife in brazil: isolation of sorovars canicola, pyrogenes, and grippotyphosa. *Int J Zoonoses*, v.7, p.40-43, 1980.

**Sarazá ML, Sánchez-Vazcaíno JM.** Mecanismo de infeccion de las enfermedades animales. *Porcine*, n.68, p.13-26, 2002.

**Scanziani E, Sironi G, Mandeli G.** Immunoperoxidase studies on leptospiral nephritis of swine. *Vet Pathol*, v.26, p.442-444, 1989.

**Shimabukuro FH, Domingues PF, Langoni H, Silva AV, Pinheiro JP, Padovani CR.** 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. *Braz J Vet Res Anim Sci*, v.40, p.243-253, 2003.

**Simões MLN.** Investigação de foco de leptospirose. In: Encontro Nacional em Leptospirose, 1, 1986, Salvador. Anais... Salvador: ENL, 1986. v.1, p.25. Resumo.

**Sleight SD, William's JA.** Transmission of bovine leptospirosis by coition and artificial insemination of animals: a preliminary report. *J Am Vet Med Assoc*, v.138, p.151-152, 1961.

**Sobestiansky J, Barcellos D, Mores N, Carvalho LF, Oliveira S.** (Ed.). *Clínica e patologia suína*. 2.ed. Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 1999. 464p.

**Soto FRM, Vasconcellos SA, Pinheiro SR, Bernarsi F, Camargo SR.** Leptospirose suína. *Arq Inst Biol São Paulo*, v.74, p.379-395, 2007.

**Szyfres SB.** 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, 8, Cidade da Guatemala, 1975. Washington DC: Organizacion Panamericana de la Salud, 1976. p.125-141. (Publicación Científica, 316).

**Tabata R, Scanavini Neto H, Zuanaze MAF, Oliveira EMD, Dias RA, Moraes ZM, Ito FH, Vasconcellos SA.** Cross neutralizing antibodies in hamsters vaccinated with leptospiral bacterins produced with three serovars of serogroup sejroe. *Braz J Microbiol*, v.33, p.267-270, 2002.

**Turner LH.** Special article. Leptospirosis. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*, v.61, p.842-855, 1967.

**Vasconcellos SA.** Diagnóstico laboratorial da leptospirose. *Comun Cient Fac Med Vet Zootec USP*, v.3, p.189-195, 1979.

**Vasconcellos SA.** Leptospirose. *Biológico*, v.59, p.29-32, 1997.

**Vasconcellos SA.** Leptospirose animal. In: Encontro Nacional em Leptospirose, 3, 1993, Rio de Janeiro. Anais... Rio de Janeiro: Fundação Nacional de Saúde, 1993. p.62-66.

**Vasconcellos SA.** O papel dos reservatórios na manutenção da leptospirose na natureza. *Comun Cient Fac Med Vet Zootec USP*, v.11, p.17-24, 1987.

**Vasconcellos AS, Ohtsubo I, Yasuda PH, Moretti ASA, Ito FH, Passos EC, Côrtes JA.** Efeito da concentração do soro sobre a sensibilidade e especificidade da reação de soroaglutinação microscópica aplicada ao diagnóstico da leptospirose suína, tendo como antígeno a L. biflexa estirpe buenos aires. *Braz J Vet Res Anim Sci*, v.27, p.33-39, 1990.

**Wandersman C, Stojiljkovic I.** Bacterial heme sources: the role of heme, hemoprotein receptors and hemophores. *Curr Opin Microbiol*, v.3, p.215-220, 2000.