



Leptospirose em bovinos: revisão

[*Leptospirosis in cattle: review*]

"Revisão/Review"

MBQ Rolim^{1(*)}, SEM Barros¹, VCL Silva¹, VLA Santana², MA Souza², MHV Harrop², RA Mota¹, MAL Oliveira¹, APBL Moura¹, PF Lima¹.

¹Departamento de Medicina Veterinária, UFRPE, Recife - PE, Brasil.

²Laboratório de Bacteriologia, Laboratório Nacional Agropecuário de Pernambuco (Lanagro-PE), Recife - PE, Brasil.

Resumo

A leptospirose bovina é uma doença cosmopolita, reconhecida no Brasil desde o século XIX. Muitos prejuízos econômicos são associados à enfermidade, principalmente em decorrência das complicações reprodutivas e sistêmicas que acarreta aos animais. Atualmente existem 13 espécies patogênicas, sendo os humanos suscetíveis à maioria delas. O diagnóstico pode ser obtido através da identificação do agente ou detecção de anticorpos. A imunohistoquímica, imunoperoxidase indireta, o exame bacteriológico e reação da cadeia em polimerase são bastante utilizadas, porém o teste de soroaglutinação microscópica é considerado padrão. Existem medidas de prevenção e controle empregadas aos rebanhos, entretanto as mais recomendadas são a vacinação dos animais e desratização.

Palavras-chave: zoonose, aborto, reprodução.

Abstract

Bovine leptospirosis is a cosmopolitan disease. In Brazil was recognized on nineteen century. Many economic losses are associated with this disease, especially for reproductive and systemic complications to animals. There are 13 pathogenic species, where the humans are susceptible to them. The diagnosis may be obtained by identifying the agent or antibodies detection. Immunohistochemistry, bacteriological examination, indirect immunoperoxidase and polymerase chain reaction are widely used, but the microscopic agglutination test is considered standard. There are measures used to prevent and control in herds, but are most recommended vaccination of animals and mice extermination.

Keywords: zoonosis, abortion, reproduction.

Introdução

A leptospirose é uma antropozoonose de alta prevalência em países de clima tropical (LEVETT, 2001). É causada por bactérias do gênero *Leptospira* spp, que infectam uma grande variedade de mamíferos silvestres e domésticos, incluindo os bovinos (ARAÚJO et al., 2005).

Para a espécie bovina a leptospirose assume grande importância econômica, pois

afeta profundamente os aspectos de produção (LANGONI, 1999). Os sinais clínicos são variados, dependem do sorovar infectante e da suscetibilidade do animal. Dessa forma, alguns indivíduos podem estar assintomáticos ao mesmo tempo em que outros sinalizam febre, nefrite e mastite (FAINE et al., 1999); repetições de cio, infertilidade, abortos, nascimento de bezerros fracos e decréscimos

(*)Autor para correspondência/Corresponding author: mbveterinaria@yahoo.com.br

Recebido em: 19 de março de 2012.

Aceito em: 15 de abril de 2012.

na produção de leite e de carne (MOREIRA, 1994).

A prevalência de anticorpos anti-*Leptospira* spp numa região pode variar de acordo com a presença de reservatórios (ELLIS, 1994), clima, tipo de produção, manejo alimentar, programa de vacinação e sub-notificação (ANDERSON, 2007).

Leptospirose bovina

No Brasil, a leptospirose foi reconhecida pela primeira vez no Pará, por McDowell em 1917. No mesmo ano, Aragão verificou a presença de *Leptospira icterohaemorrhagiae* ao estudar seis *Rattus norvegicus* da cidade do Rio de Janeiro. Também na cidade do Rio de Janeiro, Dacorso Filho analisou 11 cães com manifestações clínicas compatíveis com a doença, necropsiando os animais que faleceram, demonstrando assim, a presença do agente causador. Magaldi, em 1963, publicou um estudo de incidência, prevalência e distribuição da *Leptospira* spp. no Brasil, sendo o primeiro pesquisador a alertar para a susceptibilidade que o país apresenta para a proliferação da enfermidade. No ano de 1970, Santa Rosa e colaboradores publicaram a experiência de nove anos de estudos sobre leptospirose no Instituto Biológico de São Paulo. Nesse período, foram examinados 21.263 soros humanos e de animais, sendo 15.080 soros de bovinos, onde houve a predominância do sorovar *Wolffi*, encontrando uma prevalência de 23,6% (JOUGLARD, 2005).

Antes de 1989, as leptospirosas, ordem Spirochaetales, estavam divididas em duas espécies, de acordo com critérios antigênicos: *L. interrogans*, da qual faziam parte todas as cepas patogênicas, e *L. biflexa*, contendo cepas saprófitas isoladas do ambiente. Estudos de características genéticas conduziram a várias espécies dentro de *Interrogans lato sensu*: *L. interrogans sensu stricto*; *L. santarosai*; *L. weilii*; *L. inadai*; *L. wolbachii*; *L. borgpetersenii*; *L. kirschneri*; *L. meyeri* e *L. noguchii*, onde sorovares patogênicos e saprófitas poderiam se encaixar

dentro de uma mesma espécie (YASUDA, 1987; MINEIRO et al., 2007).

A partir de 2007, no Equador, o Subcomitê de Taxonomia para *Leptospiraceae*, decidiu agrupar as espécies de acordo com seu genoma. Desta forma, atualmente, existem 13 patogênicas: *L. alexanderi*, *L. alstonii*, *L. borgpetersenii*, *L. Inadai*, *L. interrogans*, *L. fainei*, *L. kirschneri*, *L. licerasiae*, *L. Noguchi*, *L. santarosai*, *L. terpstrae*, *L. weilii*, *L. wolffi*, com mais de 260 sorovares, tendo a possibilidade de outras espécies novas. As espécies saprófitas incluem *L. biflexa*, *L. meyeri*, *L. yanagawae*, *L. kmetyi*, *L. vanthielii* e *L. wolbachii* e contêm mais de 60 sorovares. Estes sorovares são classificados de acordo com os epítomos em um mosaico de lipopolissacarídeo (LPS) de antígenos, enquanto sua especificidade depende da composição e orientação do açúcar que o compõe (ADLER e MOCTEZUMA, 2010).

Além do lipopolissacarídeo, as proteínas da membrana externa (OMPs) são os principais antígenos que conferem imunidade para a *Leptospira* spp., desempenhando, provavelmente, papel na interação patógeno-hospedeiro. Elas eliciam inflamação e injúrias aos vasos por onde percorrem. Subsequentemente, o fator de transcrição nuclear (NF-κB) e a atividade mitogênica da proteína quinase são ativadas, induzindo as citocinas, cujas atividades de assemelham as das OMPs. A patogenia da bactéria pode ocorrer quando a matriz extracelular dos mamíferos (ECM) interage com a superfície protéica das células bacterianas. Essas interações são utilizadas pelas bactérias para aderirem aos tecidos, escapar da resposta imune e entrar no hospedeiro. Os componentes da ECM são diferentes e incluem laminina 1, colágeno e fibronectina plasmática. A *Leptospira* spp. reconhece as moléculas de ECM e aderem na célula do hospedeiro através das OMPs patogênicas, sendo as imunoglobulinas a endostatina e a LipL32 (TUNG et al., 2009).

A LipL32 é uma lipoproteína de superfície, que existe em grande quantidade entre as espécies patogênicas de *Leptospira*

spp. É expressa em níveis elevados, quer durante o cultivo em laboratório ou durante uma infecção natural, na fase aguda ou na convalescença. Estudos realizados, mostraram que células tratadas com a LipL32 apresentaram resposta inflamatória verificada através de transcritos de MCP – 1 (proteína 1 quimioatraente de monócitos), RANTES (expresso e secretado por célula T normal, regulada por ativação), iNOS (óxido nítrico sintetase), TNF- α (fator de necrose tumoral α), aumento na ligação nuclear de NF- κ B (fator- κ B nuclear) e do fator de transcrição AP-1 (proteína ativadora – 1) (TEODORO, 2009).

Neste contexto, a *Leptospira* spp. que venha apresentam a LipL32, ou seja, as patogênicas, depois de penetrar na mucosa ou pele lesionada, mobilizar-se e multiplicar-se no meio viscoso como sangue, linfa ou líquido e atingir os órgãos referenciados, causam uma severa vasculite com danos endoteliais, resultando em injúrias dos capilares, edema tissular, hemorragia e coagulação intravascular disseminada (CID). Insuficiência renal ou distúrbios renais são os resultados dos danos associados à colonização e replicação dos organismos nas células do epitélio renal. Prejuízo agudo da função renal também pode resultar no decréscimo da filtração glomerular e hipóxia causado pela diminuição da perfusão nos rins. Miocardite, pericardite e disritmia são manifestações bem documentadas que podem resultar da hipoperfusão. Manifestações hepáticas, do sistema nervoso central, ocular e genital também são peculiares. A replicação destes microrganismos nestes locais danifica variavelmente os tecidos e acarretam manifestações clínico-patológicas diversificadas, desde um processo inaparente até formas mais graves, sendo estas também dependentes da virulência do microrganismo e da suscetibilidade do hospedeiro (GUERREIRO et al., 2001; YANG et al., 2002; BARTHI et al., 2003; LANGSTON e HEUTER, 2003; BRASIL, 2005b; YANG et al., 2006).

Devido a esta patogenia, o comprometimento que alguns sorovares de

Leptospira spp. causam ao sistema reprodutor dos rebanhos elevados prejuízos econômicos que impactam a pecuária bovina brasileira. Muito embora não tenham sido estimadas as perdas monetárias nacionais proporcionadas pela enfermidade, existem grandes danos comerciais, principalmente pelos abortos, retenção de placenta, metrites, infertilidade, natimortos e crias fracas e pequenas (AMATREDJO e CAMPPELL, 1975; ELLIS, 1984, GÍRIO et al., 1990; CARVALHA NETA et al, 2008) que podem vir a óbito nos primeiros meses de vida ou tornarem-se portadores renais da bactéria (GÍRIO e MATHIAS, 1989). A transmissão pode ocorrer por meses e até anos através do contato direto com microrganismos veiculados pela urina, assim como secreções vaginais, placenta e leite (GUIMARÃES et al., 1982; BRASIL, 1995).

Fatores climáticos, condições de umidade e grandes oportunidades de exposição aos contaminantes (LEVETT, 2001), tornaram a leptospirose uma doença cosmopolita, comum a várias espécies (MINEIRO et al., 2007). Ecologicamente, a existência e a dispersão da doença são mais favorecidas nas regiões tropicais e subtropicais que nas temperadas (FAINE, 1982), devido a persistência e multiplicação das bactérias em ambientes alagados, podendo sobreviver por até 180 dias, dependendo das condições de temperatura (28° a 30° C), pH (7,2 a 7,4), salinidade e poluição (BRASIL, 1995).

A enfermidade está incluída na lista do Código Sanitário para Animais Terrestres da Organização Internacional de Epizootias por ter propagação internacional, ser emergente, apresentar potencial zoonótico e distribuição na população humana (OIE, 2009). Os humanos acometidos são aqueles que têm contato com reservatórios ou portadores silvestres e domésticos de *Leptospira* spp. (FAINE et al, 1999; CAMPOS JUNIOR et al., 2006).

Entre os animais domésticos, os bovinos são os grandes responsáveis pela manutenção e introdução das bactérias nas propriedades (VASCONCELLOS et al.,

1997), sendo considerados importantes disseminadores da doença para os humanos. Apesar da sua importância, a leptospirose bovina não é de notificação compulsória no Brasil e nem submetida ao controle organizado pelos órgãos e entidades públicas ou privadas de sanidade animal (ARAÚJO et al., 2005). Em contrapartida, tanto a ocorrência de casos isolados suspeitos e surtos de leptospirose humana devem ser notificadas ao Ministério da Saúde, de forma rápida, para o desencadeamento das ações de vigilância epidemiológica (BRASIL, 1995).

Através destes registros pelos órgãos competentes, foi possível a constatação de que exercer algumas profissões torna o indivíduo humano bastante suscetível à infecção com a *Leptospira* spp. O grupo de risco é aquele que engloba os garis, catadores de lixo, agricultores, veterinários, tratadores de animais, magarefes, laboratoristas, canavieiros, militares e bombeiros (FAINE, 1999), devido, principalmente, pela exposição aos animais doentes ou reservatórios naturais, contato com vísceras e ambiente de trabalho (LEVETT, 2001).

Em Buenos Aires, Caminoa et al. (1990) realizaram a SAM e hemoculturas de 26 funcionários de um frigorífico e encontraram 26,92% de positividade. Foram encontrados anticorpos para os sorovares Icterohaemorrhagiae, Pomona e Hardjo, cujos títulos foram de 100. Orrego Uribe et al. (2003) na Colômbia pesquisaram pela SAM 45 amostras de trabalhadores de frigorífico de bovino e suíno e encontraram amostras positivas com anticorpos contra os sorovares para Icterohaemorrhagiae, Canicola, Pomona, Grippotyphosa, Bratislava, Hardjobovis e Hardjopratijno. Os quatro primeiros sorovares são freqüentemente encontrados entre animais domésticos e silvestres, porém, os demais nunca tinham sido detectados em humanos na Colômbia. Estes autores afirmam que a Hardjopratijno possui alta prevalência entre os bovinos na região estudada e estes resultados confirmam a exposição ocupacional dos funcionários no frigorífico.

Carvalho et al. (1985), analisando soros de funcionários de frigorífico, matadouros e açougues em Ribeirão Preto (SP), identificaram anticorpos para os sorovares vários sorovares, com títulos entre 100 e 800. A maior positividade encontrada foi nos magarefes, sugerindo a possibilidade destes trabalhadores terem maior risco de contrair a infecção.

A maioria das pessoas acometidas, 90 a 95%, desenvolve a forma anictérica, freqüentemente rotulada como síndrome gripal, virose, influenza ou dengue. A forma ictérica, doença de Weil, é a mais grave, levando a quadros de insuficiência renal, fenômenos hemorrágicos, alterações hemodinâmicas e letalidade variável entre 5 e 20%, a qual gera grande impacto em termos de saúde pública (BRASIL, 1995; BRASIL, 2005a).

O diagnóstico da leptospirose pode ser realizado através da identificação do agente ou pela detecção de anticorpos anti-*Leptospira* spp., o qual é utilizado para maioria dos diagnósticos específicos. O teste sorológico considerado padrão é o de Soroaglutinação Microscópica (SAM). Utilizando esta técnica, anticorpos IgM e IgG reagem com o antígeno vivo (suspensão de sorovares de *Leptospira* spp.) e formam aglutinações visíveis através do microscópio de campo escuro (SANTA ROSA, 1970; GUIMARÃES, 1982/1983; GÍRIO et al., 1990; LEVETT, 2004). A sensibilidade do SAM nem sempre é satisfatória, uma vez que os anticorpos só aparecem em níveis detectáveis 15 dias após o início dos sintomas. Entretanto, é considerado um teste que apresenta boa especificidade, embora ocorram reações-cruzadas entre sorovares, especialmente dentro de um mesmo sorogrupo, e haja a possibilidade de detecção de baixos títulos vacinais, mesmo que decrescentes (FAINE et al., 1999; OIE, 2008b).

De acordo com Anzai (2006), existem outros métodos de diagnóstico para leptospirose. O autor destaca o exame bacteriológico, a técnica de imunoperoxidase indireta e a reação da cadeia em polimerase –

PCR. Gírio et al. (2004), citam, como alternativa a imunohistoquímica.

A vacinação é uma das mais importantes medidas preventivas relacionadas ao controle da leptospirose nos rebanhos, pois pode proporcionar imunidade humoral aos animais de forma que estejam protegidos contra a manifestação dos sinais clínicos da enfermidade, impedindo a transmissão entre eles e os seres humanos. As vacinas disponíveis atualmente no mercado brasileiro, em sua maioria, se caracterizam por serem culturas de *Leptospira* spp. inativadas acrescidas de adjuvantes. São compostas pelos sorovares com maior prevalência nos estudos efetuados na região. Entre os mais utilizados encontram-se o Hardjo, Wolffi, Canicola, Icterohaemorrhagiae, Pomona, Grippotyphosa e Bratislava. Há também, disponíveis comercialmente, vacinas contra leptospirose produzidas com a utilização de OMPs, as quais estão associadas a outras enfermidades da esfera reprodutiva, tais como rinotraqueíte infecciosa bovina e diarreia viral bovina, sendo o seu preço ainda elevado. As classes de anticorpos que inicialmente são detectadas são IgM e IgA, que em média nos bovinos chegam a concentrações mais elevadas em cerca de sete dias. A classe IgG pode ser detectada por volta de dois dias após o surgimento das anteriores, atingindo a sua magnitude por volta de duas semanas e perdurando por tempo mais prolongado (ARDUÍNO et al., 2009).

Além da imunização vacinal, outras medidas sanitárias podem ser adotadas para minimizar a propagação da leptospirose bovina, levando-se em consideração o manejo do gado. De acordo com Menges (1959), nas propriedades, devem ser isolados os animais doentes e fornecer água e alimentos limpos em equipamentos móveis sem contaminação com urina. Animais, antes de serem introduzidos nos planteis, devem ser mantidos sob quarentena, e aqueles que se encontrarem no pastoreio, distantes de áreas alagadas como lagoas ou tanques. Também,

sempre que possível, deve ser evitada a aglomeração de indivíduos, o desmatamento e ocupação de áreas habitadas por animais silvestres. A educação em saúde e a realização de testes sorológicos regulares também são importantes, assim como a higiene dos locais em que os grupos de risco atuam (HOMEM et al., 2001; RIET-CORREA et al. 2001; LEVETT, 2001).

Considerando as informações sobrecritas, pode-se concluir que a leptospirose bovina é uma zoonose de grande impacto. Nos animais os principais sinais clínicos são abortos e infertilidade. As perdas advindas da infecção por *Leptospira* spp. estão relacionadas à baixa eficiência reprodutiva dos animais e maior intervalo entre partos. Existem medidas de prevenção e controle, sendo as principais a vacinação dos animais e a desratização.

Referências

- ADLER, B.; MOCTEZUMA, A. P. *Leptospira* and leptospirosis. **Veterinary Microbiology**, v.140, p.287-296, 2010.
- ALMEIDA, H. J. O.; MOTA, R. A.; NASCIMENTO, S. A. Prevalência de bovinos sororeagentes para *Brucella abortus*, *Leptospira interrogans* e vírus da diarreia viral bovina (BVDV) em bovinos no município de Sanharó – PE. **Ciência veterinária nos Trópicos**, Recife, v.16, n.1, p.1-7. 1991.
- AMATREDJO, A.; CAMPBELL, R.S.F. Bovine leptospiroses. **Veterinary Bulletin**, v.43, p.875-891, 1975.
- ANZAI, E. K. Utilização da PCR para o diagnóstico da leptospirose em cães naturalmente infectados por *Leptospira* spp. 2006. 47f. **Dissertação (mestrado)**. Departamento de Medicina Veterinária Preventiva do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Estadual de Londrina. Londrina – Paraná.
- ANDERSON, M.L. Infectious causes of bovine abortion during mid-to late-gestation. **Theriogenology**, v.68, p.474-486. 2007.
- ARAÚJO, V. E. M.; MOREIRA, E. C.; NAVEDA, L. A. B.; SILVA, A.; CONTRERAS, R. L. Frequência de aglutininas anti-*Leptospira interrogans* em soros sanguíneos de bovinos, em Minas Gerais, de 1980 a 2002. **Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.57, n.4, p.430-435, 2005.

- BARTHI, A. R.; NALLY, J. E.; RICARDI, J. N.; MATTHIAS, M. A.; DIAZ, M. M.; LOVETT, M. A.; LEVETT, P. N.; GILMAN, R. H.; WILLIG, M. R.; GOTUZZO, E.; VINETZ, J. M. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. **The Lancet Infectious Diseases**, v.3, p.757-771, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. **Manual de Leptospirose**. 2ª. ed., Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 1995. 98 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 6ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005b. 816 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- CAMINOVA, R.; LAPENTA, L.; GILARDI, R.; Brote de leptospirose humana em un matadero del Partido Azul. **Acta Biochimica Clinica Latinoamericana**, v. 24, n.1, p.61-66, 1990.
- CAMPOS JUNIOR, A. C. P.; FRENEAU, G. D.; JULIANO, R. S.; ACYPRESTE, C. S.; DIAS FILHO, F. C.; MARTINS, M. E. Prevalência de anticorpos antileptospira em machos bovinos na microrregião de Goiânia. **Ciência Animal Brasileira**, v.7, n.4, p.439-446, 2006.
- CARVALHO NETA, A.; LAFETÁ, B. N. MARCELINO, A. P. Leptospirose bovina: epidemiologia, diagnóstico e controle. Disponível em: <<http://www.beefpoint.com.br>>. Acesso em 01 de setembro de 2008.
- ELLIS, W. A. Bovine leptospirosis in the tropics: prevalence, pathogenesis and control. **Preventive Veterinary Medicine**, n.2, p.411-421, 1984.
- ELLIS, W. A. Leptospirosis as a cause of reproductive failure. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v.10, n.3, p.463-478. 1994.
- FAINE, S. **Guidelines for the control of leptospirosis**. WHO off set publication, 67. Geneva, World Health Organization, 1982, 171p.
- FAINE, S. ADLER, BOLIN, C. PEROLAT, P. **Leptospiras and leptospirosis**. 2ª. ed. Austrália: MediSci, 1999, 272p.
- GÍRIO, R.J.S.; MATHIAS, L.A. Ocorrência de leptospirose em rebanhos bovinos produtores de leite tipo B na região Norte do estado de São Paulo. **Ciência Veterinária**, v.3, n.1, p.3-5. 1989.
- GÍRIO, R.J.S.; SILVA, R.A.P.; FRANCESCHINI, P.H.; SCHALCH, U. M.; SCHALCH, F. J. Estudo da possível influência da leptospirose sobre determinadas características reprodutivas em fêmeas bovinas leiteiras. **Ciência Veterinária**, v.4, n.1, 1990.
- GUERREIRO, H.; CRODA, J.; FLANNERY, B.; MAZEL, M.; MATSUNAGA, J.; GALVAO, R. M.; LEVETT, P. N.; KO, A.I.; HAAKE, D. A. Leptospiral proteins recognized during the humoral immune response to leptospirosis in humans. **Infection and Immunity**, v.69, p.4958-4968, 2001.
- GUIMARÃES, M. C. Epidemiologia e controle da leptospirose em bovinos: papel de portador e seu controle terapêutico. **Revista Faculdade Medicina Veterinária Zootecnia**, v.6-7, p.21-34, 1982.
- JOUGLARD, S. D. D. **Diagnóstico de leptospirose por PCR e caracterização de isolados de *Leptospira* spp. por sequenciamento do 16srDNA e análise de VNTR**. Tese de Doutorado em Biotecnologia Agrícola. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2005, 81p.
- LANGSTON C. E.; HEUTER K. J. Leptospirosis, a reemerging zoonotic disease. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, n.33, p.791-807, 2003.
- LANGONI, H. Leptospirose: aspectos de saúde animal e saúde pública. **Revista Educação Continental**, v.2, p.52. 1999.
- LEVETT, P. N. Leptospirosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v.14, n.2, p.296-326, 2001.
- MINEIRO, A.L.B.B.; BEZERRA, E.E.A.; VASCONCELLOS, S.A.; COSTA, F.A.L.; MACEDO, N.A. Infecção por leptospira em bovinos e sua associação com transtornos reprodutivos e condições climáticas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.59, n.5, p.1103-1109, 2007.
- MOREIRA, E. C. Avaliação de métodos para erradicação de leptospiroses em bovinos leiteiros. 1994. 93f. **Tese (doutorado)** – Escola de veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- OIE. Organization International of Epizooties. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Chapter 2.3.1. Bovine brucellosis. 2008a. Disponível em: <http://www.oie.int/esp/normes/mmanual/A_I_NDEX.HTM>. Acesso: 12 de dezembro de 2009.
- ORREGO URIBE, A.; GIRALDO DE LEON, G.; RIOS ARANGO, B.; VALENCIA PRADA, P. A. Leptospirosis en personas de riesgo de quince explotaciones porcinas y de la central de sacrificio de Manizales, Colômbia. **Archivos de Medicina Veterinária**, v.35, n.2, p.205-213, 2003.

SANTA ROSA, C.A. Diagnóstico laboratorial da leptospirose. **Vet Microbiol**, v.1, n.9, p.97-109, 1970.

TEODORO, P. H. Carcatereização biológica das proteínas LIPL32 e HlyX de *Leptospira interrogans* sorovar *Copenhageni*. **Tese (Doutorado Interunidades em Biotecnologia)**. Universidade de São Paulo, Butantan. São Paulo, 2009.

TUNG, JY.; YANG, CW; CHOU, SW; LIN, CC; SUN, YJ. Calcium binds to LipL32, a lipoprotein from pathogenic *Leptospira*, and modulates fibronectin binding. *The journal of biological chemistry*. Papers in Press. 2009. Fonte: <http://www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M109.006320>. Acesso em 09 de dezembro de 2009.

VASCONCELLOS, S.A.; BARBARINI JR, O.; UMEHARA, O.; MORAES, Z.M.; CORTEZ, A.; PINHEIRO, S.R.; FERREIRA, F.; FÁVERO, A. C.M.; FERREIRA NETO, J.S. Leptospirose Bovina. Níveis de ocorrência e sorotipo predominantes em rebanhos dos estados de Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná, Rio

Grande do Sul e Mato Grosso do Sul. Período de janeiro a abril de 1996. **Arquivos Instituto Biológico**, São Paulo, 64, p. 7-15, jul./dez., 1997.

YANG, C. W., WU, M. S., PAN, M. J., HSIEH, W. J., VANDEWALLE, A.; HUANG, C. C. The leptospira outer membrane protein LipL32 induces tubulointerstitial nephritis-mediated gene expression in mouse proximal tubule cells. **Journal of the American Society of Nephrology**, v.13, p.2037–2045, 2002.

YANG, C.W; HUNG, C.C.; WU, M.S.; TIAN, Y.C.; CHANG, C.T., PAN, M.J.; VANDEWALLE, A. Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. **Kidney International**, v. 69, p. 815–822. 2006.

YASUDA, H.P.S.G.A.S.K.R. Deoxyribonucleic acid relatdness between serogroups and serovars in the family *Leptospiraceae* with proposals for seven new *Leptospira interrogans*. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 37, p.407-415. 1987.