

LEPTOSPIROSE: FATORES EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS E IMUNOPATOGÊNICOS

Márcia Marinho¹

RESUMO

A leptospirose é uma zoonose de distribuição mundial que acomete animais domésticos, silvestres e o homem, caracterizada por uma enfermidade infecciosa que afeta múltiplos órgãos. A disfunção renal, hepática, a miocardite e hemorragia pulmonar são as principais manifestações clínicas observadas em consequência a uma vasculite causada por injúria direta a células do endotélio capilar. A presença de depósitos de imuno complexos, associados ao envolvimento de citocinas pró e antiinflamatórias em resposta a *leptospira* seriam alguns fatores relacionados à injúria tecidual. A complexidade dos mecanismos envolvidos na leptospirose, como a virulência do sorovar, a imunocompetência do hospedeiro, a forma de apresentação da manifestação clínica, representa um grande paradigma dentro das enfermidades infecciosas e a compreensão dos fatores que envolvem a imunofisiologia da leptospirose, possibilitará o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas que visem coibir a infecção.

Palavras-chave: leptospirose, virulência do sorovar, resposta imunológica, manifestações clínicas.

ABSTRACT

Leptospirosis is a world wide distribution zoonosis that occurs in domestic and wild animals and men. It is characterized as an infectious disease that affects multiple organs. Renal and hepatic malfunction, myocarditis and pulmonary bleeding are the main clinical manifestations observed resulting from the vasculitis caused by direct injury to cells of the capillary endothelium. Immune complexes deposition associated with pro and anti-inflammatory cytokines response to *Leptospira* would be some of the factors involved in tissue injury. The complexity of the mechanisms involved in leptospirosis, such as virulence of the serovar, the immune status of the host and the clinical manifestation represent an important paradigm among the infectious diseases. The comprehension of the factors involved in the immunophysiology of leptospirosis will allow the development of therapeutic and preventive strategies aiming at stopping the infection process.

Key words: leptospirosis, virulence of serovar, immune response, clinical manifestations.

RESUMEN

La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial, que afecta a animales domésticos, silvestres y el hombre, caracterizada por una enfermedad infecciosa que afecta múltiples órganos. La disfunción renal, hepática, la miocarditis y hemorragia pulmonar son las principales manifestaciones clínicas observadas en consecuencia a una vasculitis causada por daño directo a células del endotelio capilar. La presencia de depósitos de complejos inmunes, asociados al envolvimento de citoquinas pro y anti-inflamatorias en respuesta a leptospira, serían algunos factores relacionados a daño tisular. La complejidad de los mecanismos envueltos en la leptospirosis, como la virulencia del serovar, la inmunocompetencia del hospedero, la forma de manifestación clínica, representan un gran paradigma dentro de las enfermedades infecciosas y la comprensión de los factores que envuelven la inmunofisiología de la leptospirosis, hará posible el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas que pretendan impedir la infección.

¹Laboratório de Microbiologia do Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal do Curso de Medicina Veterinária da Unesp. Rua Clóvis Pestana, 793, CEP: 16050-680, Araçatuba, São Paulo, Brazil. Tel: 55 18-3636-1382; Fax: 55 18 2633-6487. Email: mmarinho@fmva.unesp.br

Palabras-clave: leptospirosis, virulencia del serovar, respuesta inmunológica, manifestaciones clínicas.

INTRODUÇÃO

A leptospirose é uma zoonose de distribuição mundial que acomete animais domésticos, silvestres e o homem. Assume um caráter epidêmico em determinadas regiões, com maior frequência em países tropicais e em desenvolvimento (BHARTI *et al.*, 2003), acarretando com isto sérios problemas sócio-econômicos. A doença é uma infecção aguda causada por uma espiroqueta da família *Leptospiraceae*, composta por dois gêneros: *Leptospira* e *Leptonema*. Recentemente, o gênero *Leptospira* foi dividido em 17 espécies, baseado na classificação molecular (DNA), espécies patogênicas e saprófitas (BRASIL 2002; BHARTI *et al.* 2003). As espécies patogênicas são: *L. interrogans*, *L. alexanderi*, *L. fanei*, *L. inadai*, *L. kirschneri*, *L. meyeri*, *L. borgetersenii*, *L. Weilli*, *L. noguchi*, *L. santarosai*, Genomospecie 1, Genomospecie 4, Genomospecie 5. Os sorovares da *L. interrogans* são *Australis*, *Bratislava*, *Bataviae*, *Canicola*, *Hebdomadis*, *Icterohaemorrhagiae*, *Copenhageni*, *Lai*, *Pomonoa*, *Pyrogenes*, *Hardjo* e estes divididos em sorogrupos (RIBEIRO, 2006). Os animais reservatórios, principalmente os ratos, são os disseminadores mais frequentes, por eliminarem a espiroqueta pela urina. A *Leptospira* spp. pode penetrar no corpo pela pele íntegra ou não, pelas mucosas oral, nasal e da conjuntiva (KOBAYASHI, 2001). As manifestações clínicas da leptospirose variam conforme a espécie animal, a susceptibilidade individual, a patogenicidade e a virulência do sorovar envolvido, (VENUGOPAL, 1990, MACEDO, 1991). Após a penetração da bactéria no organismo susceptível, o microrganismo dissemina-se pela corrente sanguínea, atingindo todos os órgãos (HÜTTNER *et al.*, 2002). O período de incubação geralmente é em torno de 5 a 14 dias, porém têm sido descrito períodos mais curtos ou longos, em alguns casos, como de 72 horas, a um mês ou mais (JEZIOR, 2005). A leptospirose caracteriza-se por uma vasculite. O dano às células endoteliais capilares a causa básica das manifestações clínicas, tais como disfunção tubular renal, hepática, miocardite e hemorragia pulmonar (HILL, 1997).

As manifestações clínicas observadas são: a) nos rins: nefrite intersticial, necrose tubular, diminuição da permeabilidade capilar, bem como a associação de hipovolemia resultando em falência renal; b) no fígado: necrose centro lobular com proliferação de células de Küpffer e disfunção hepatocelular; c) no pulmão, as lesões seriam secundárias ao dano vascular intersticial resultando em hemorragia; d) na pele: as lesões ocorrem em consequência à injúria epitelial vascular; e) no músculo esquelético: as lesões seriam secundárias ao edema, a vacuolização da miofibrila e ao dano dos vasos; as lesões do sistema vascular de uma maneira geral seriam resultantes da ruptura capilar, da hipovolemia e do choque (JEZIOR, 2005). No homem e no cão os sintomas clínicos mais frequentes são nefrite e hepatite graves (MOSIER, 1957; HAGIWARA *et al.*, 1975). No cão o sintoma mais evidente é a icterícia (GREENE *et al.*, 1998; SONRIER *et al.*, 2001), febre, mialgia, prostração e com a evolução do processo, pode apresentar anúria, oligúria ou poliúria, indicando diferentes graus de comprometimento renal (MASUZAWA *et al.*, 1991; MCDONOUGH, 2003). Nos bovinos, os sintomas relacionam-se a esfera reprodutiva como abortos e agaláxia (BERCOVICH, 1989), podendo apresentar episódios de mastites quando causado pelo sorovar *hardjo* que determina a síndrome da queda do leite ou “milk drop syndrome” (HIGGINS *et al.*, 1980; PEARSON *et al.*, 1980). Em suínos, ovinos e caprinos observam-se transtornos reprodutivos esporádicos e, eventualmente, quadro nervoso e respiratório (ANDRÉ-FONTAINE, 1985; GILES, 1993). Nos eqüinos pode haver abortos (SHAPIRO e PRESCOTT, 1999) e lesões oculares (JUNGHERR 1944; BOHL e FERGUSON 1952; KEMENES *et al.*, 1985), como a uveíte recorrente, que têm sido observada após a infecção, particularmente, por *L. interrogans* sorovar *pomona* (NICK *et al.*, 2000). Os felinos apresentam-se refratários (ACHA e SZYFRES, 1989). Entretanto, inquéritos soroepidemiológicos nesta espécie, conduzidos por diferentes autores relatam a soroconversão para vários sorovares de *Leptospira* spp (LANGONI *et al.* 1998; ALVES *et al.*, 2003).

Do ponto de vista epidemiológico, é importante o conhecimento das espécies animais que atuam como reservatórios, e quais os sorovares prevalentes em determinada área. Alguns sorovares apresentam certa eleição para algumas espécies, sendo assim chamados de hospedeiros primários, nos quais causam doença moderada com pequenos danos. Estes, ainda podem albergar a *leptospira* em seus túbulos renais, onde permanecem livres da ação dos anticorpos, e eliminá-las de forma

intermitente pela urina por longos períodos (CORDEIRO *et al.*, 1981), atuando assim como fonte de infecção para o homem e outros animais. O impacto da leptospirose em termos da saúde pública reflete-se no alto custo do tratamento dos seres humanos acometidos com letalidade da ordem de 5% a 20%. No entanto, quanto à saúde animal, as conseqüências dessa infecção são particularmente da esfera econômica, tendo em vista o envolvimento de bovinos, eqüinos, suínos, caprinos e ovinos, espécies animais produtoras de alimentos nobres como a carne, o leite, e ainda de produtos de interesse industrial, tais como a lã e o couro (BADKE, 2001).

O curso da doença pode variar de infecção sintomática comum em regiões endêmicas (ASHFORD *et al.*, 2000), a doença febril indiferenciada, ou a síndrome com a presença de meningite asséptica de baixa morbidade (BERMAN *et al.*, 1973) ou doença fulminante semelhante a síndrome do choque tóxico (VERNEL-PAUILLAC e MERIEN; 2006) com icterícia, miocardite, falência renal e cardíaca com hemorragia, meningite e morte (LEVETT, 2001) como têm sido descritas em regiões epidêmicas de leptospirose severa em áreas urbanas do Brasil (KO *et al.*, 1999). A reação de Jarisch-Herxheimer não é uma complicação infrequente, quando investigada (MCBRIEDE *et al.*, 2005). O pulmão é um órgão alvo que durante a infecção por *leptospira*, apresenta uma pneumonite hemorrágica com graus variados de severidade. À microscopia eletrônica observa-se que a lesão primária encontra-se em células do endotélio dos capilares pulmonares (HUTTNER *et al.*, 2002). SEIJO *et al.* (2002) classificaram o comprometimento respiratório presente na leptospirose em três grupos: a) de suave a moderado (20 a 70% dos pacientes), com infiltrados pulmonares freqüentemente associados à icterícia e alteração discreta da função renal; b) com icterícia severa, nefropatias e hemorragias (Síndrome de Weill), ocasionalmente morte por falência renal e miocardites ou colapso cardiovascular com extensa hemorragia; c) hemorragia pulmonar, freqüentemente fatal, sem a ocorrência de icterícia, nefropatia ou outras hemorragias.

Nos últimos anos vem sendo freqüente uma maior prevalência de leptospirose com a observação de episódios de hemoptise, associados à síndrome de angústia respiratória pulmonar e morte (GONÇALVES *et al.*, 1992). Os mesmos autores, após revisão bibliográfica, citam que no Brasil a morte está associada principalmente à falência renal, 76,2% dos casos, enquanto que 3,5% estão relacionados à hemorragia pulmonar. Em um surto epidêmico de leptospirose ocorrida na Nicarágua em 1995, 40% dos casos fatais foram associados à hemorragia pulmonar (TREVEJO *et al.* 1998).

A injúria pulmonar durante os processos inflamatórios tem sido associada ao excesso de células estimuladas no pulmão, incluindo os macrófagos alveolares, polimorfonucleares e produção de reativos intermediários do oxigênio e do nitrogênio, ou outros mediadores inflamatórios. A etiologia da hemorragia respiratória é desconhecida, entretanto Nally *et al.* (2004) verificaram pela imunofluorescência, a presença de imunoglobulinas de classe IgM, IgG, IgA e fator C3 do complemento depositado ao longo da membrana alveolar basal, sugerindo portanto, a existência de processo autoimune associado a imunopatogênese da hemorragia pulmonar, observado em casos fatais de leptospirose.

O envolvimento de toxinas ou de fatores tóxicos na patogênese da leptospirose há muito foi cogitado, uma vez que, a ausência do microrganismo no local da lesão tecidual é um fator que corrobora esta hipótese (KNIGHT *et al.*, 1973). Vinh *et al.* (1986) extraíram uma glicoproteína (GLP) presente na parede celular de uma cepa de *L.interrogans* sorovar *copenhageni* que apresentava efeito citotóxico, frente ao cultivo celular de fibroblastos de camundongos (L929). Posteriormente, foi demonstrado que a GLP induzia a produção de citocinas, TNF- α e IL-10, por monócitos do sangue periférico de voluntários sadios (DIAMENT, *et al.* 2002). O mecanismo pelo qual a *leptospira* ativa o sistema imune tem sido o foco principal de muitos trabalhos, principalmente, no que tange o envolvimento de citocinas (YANG *et al.*, 2000, MARAGONI *et al.*, 2004). Níveis elevados de TNF- α no soro de pacientes com leptospirose foram observados por Estavoyer *et al.* (1991) e Tajiki e Salomão (1996), e em sobrenadante de cultivo de macrófagos de camundongos geneticamente selecionados Marinho *et al.*, (2005; 2006) que também o associaram a gravidade da infecção. Vernel-Pauillac e Merien (2006), em ensaio quantitativo utilizando a técnica de PCR *real-time*, encontraram níveis elevados de expressão de citocinas antiinflamatórias, IL-4 e IL-10 em fase tardia da infecção por *Leptospira interrogans icterohaemorrhagiae* traçando um perfil do envolvimento de citocinas do tipo 1 na imunidade celular. Acredita-se que a imunidade adquirida naturalmente ocorra em função da resposta humoral mediada (ADLER e FAINE, 1977; ADLER *et al.*, 1980), sendo por sua vez sorovar-

específica (ADLER e FAINE; 1977). O desenvolvimento da resposta humoral encontra-se relacionado à ativação do mecanismo dependente de receptores *Toll-like* tipo 2 (TLR-2), via sistema imune inato que seria ativado pelo LPS leptospírico (WERTS *et al.*, 2001). Klimpel *et al.*, (2003), demonstraram que a *leptospira* pode ativar a proliferação de células T γ - δ e α - β , sugerindo portanto, o envolvimento dessas populações celulares na defesa do hospedeiro ou na patologia da leptospirose.

A resposta imune humoral, frente à exposição à *leptospira*, é demonstrada por testes sorológicos, em que se observa uma maior atividade de imunoglobulinas da classe IgG e IgM, após infecção natural ou imunização. No homem observa-se maior prevalência da produção de imunoglobulinas da classe IgM (ADLER *et al.*; 1980; PETCHCLAI *et al.* 1991; e RIBEIRO *et al.*;1992), em todos os enfermos, porém nem todos produzem anticorpos aglutinantes da classe IgG, após infecção. A causa desta variação individual é desconhecida, entretanto observa-se maior frequência nos pacientes acometidos com síndrome de Weill (ADLER *et al.*,1980). Os mecanismos reais que envolvem a resposta imunológica frente à *leptospira* permanecem controversos e complexos. A importância de se compreender melhor a complexidade dos mecanismos envolvidos na leptospirose, como a virulência do sorovar, a imunocompetência do hospedeiro frente ao agente, a forma da manifestação clínica apresentada, representa um grande paradigma dentro das enfermidades infecciosas e a compreensão dos fatores que envolvem a imunofisiologia da leptospirose, possibilitará o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas que visem coibir a infecção, contribuindo diretamente para a redução da prevalência da enfermidade.

REFERÊNCIAS

- ACHA, P.N., SYFRES, B. Leptospiroses. Publ. Cient. Org. Panam. De La Salud, 503, p.112-120, 1989.
- ADLER, B., FAINE,S. Host immunological mechanisms in the resistance of mice to leptospiral infections. **Infect Immun.** v.17, p.67-72, 1977.
- ADLER, B., MURPHY, K.H., LOCARNINI,S.A., FAINE,S. Detection of specific anti-leptospiral immunoglobulin M and immunoglobulin G in human serum by solid phase enzyme-linked immunosorbent assay. **J Clin Microbiol** v.11, p.452-457, 1980.
- ALVES, C.J., VASCONCELLOS, S.A., MORAIS Z.M., ANDRADE J.S.L., CLEMENTINO, I. J., AZEVEDO, S.S., SANTOS, F.A. Avaliação dos níveis de aglutininas antileptospiras em gatos no município de Patos - PB **Clínica Veterinária**, v.46, p.48-54, 2003.
- ANDRÉ – FONTAINE,G., CANIERE, J.P. Données actuelles sur la leptospirose des animaux d'élevage. NOTE I. Étiologie, Symptomes et epidemiologie. **Rev. Med. Vet.**, v. 136, p.627-637, 1985.
- ASHFORD, D. A., KAISER, R.M., SPIEGEL, R.A., PERKINS, B.A., WEYANT R.S., BRAGG, S.L., PLIKAVTIS, B., JARQUIN, C., REYS, De J.H.L., AMADOR, I.J. Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua. **Am. J. Trop. Med. Hyg** v.63, p.249, 2000.
- BADKE M. R. T Leptospirose 2001 Disponível em [\[www.cnpsa.embrapa.br/abraves-sc/pdf/Memorias2001/1_manoelrenato.pdf\]](http://www.cnpsa.embrapa.br/abraves-sc/pdf/Memorias2001/1_manoelrenato.pdf) Acesso em 13 /10 /2007.
- BERCOVICH, Z., TAAIJK E., KOKHOUT, B.A. Evaluation of an ELISA for the diagnosis of experimentally induced and naturally occurring *Leptospira hardjo* infections cattle. **Vet. Microbiol** v. 21,p. 255-262, 1989.
- BERMAN, S.J.; TSAI, C.C.; HOLMES, K.; FRESH, J.W.; WATTEN, R.H. Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam. A study in 150 patients. **Am. Intern. Med** v. 79, p.167, 1973.
- BHARTI, A.R., NALLY JE, RICARDI JN, MATTHIAS MA, DIAZ MM, LOVETT M, LOVETT PN, GILMAN RH, WILLIG MR, GOTUZZO E, VINETZ JM. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance **Lancet Infect Dis** v.3, p.757-771, 2003.

BOHL, E.H., FERGUSON, L.C. Leptospirosis in domestic animals. **J. Am. Vet. Med. Assoc** v.121, p.421-423, 1952.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde **Manual de controle da Leptospirose**. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Zoonoses – Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 2002. 726p. (Série A: Normas e manuais técnicos).

CORDEIRO, F., SULZER, C.R., RAMOS, A.A. *Leptospira interrogans* in several wildlife species in Southeast, Brazil. **Pesquisa Agropecuária Brasileira, Série Veterinária**, v. 1, p.19-29, 1981.

DIAMENT, D., KARINA M., BRUNIALTI, C., ROMERO E.C., KALLAS E.G., SALOMAO R. Peripheral blood mononuclear cell activation induced by *Leptospira interrogans* glycoliprotein. **Infection and Immun** v.70, p.1677-1687, 2002.

ESTAVOUYER, J.M.; RCADOT, E.; COUETDIC, G.; LERROY, J.; GROSPERRIN, L. Tumor necrosis factor in patients with leptospirosis [letter]. **Rev. Infect. Dis** v.13 p.1245-1246, 1991.

FABER, N.C., CRAWFORD, M., LEFEBVRE, R.B., BUYUKMIHCI, N.C., MADIGAN, J.E., WILLITS, N.H. Detection of *Leptospira* spp. In the aqueous humor of horses with naturally acquired recurrent uveitis **J. Clin. Microbiol** v.38, p.2731-2733, 2000.

GILES, N., HATAWAY, S.C., STEVENS, A.E. Isolation of *Leptospira interrogans* serovar hardjo from a viable premature calf. **Vet. Rec** v. 113, p.153-154, 1993.

GONÇALVES, A.J, De CARVALHO, M., GUEDES, J.B.S, ROZEMBAUM, R., RIERA, A.R.M. Hemoptise e síndrome de angustia respiratória do adulto como causas da morte na leptospirose: mudanças de padrões clínicos e anatomopatológicos. **Rev Bras Med Trop** v.25, p.261. 1992.

GREENE, C. E.; MILLER, M. A.; BROWN, C. A. Leptospirosis. In: **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 2 ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1998. p. 273-281.

HAGIWARA, M. K.; SANTA ROSA, C. A. Leptospirose canina em São Paulo. **Arq Inst Biol São Paulo**. v. 42, p. 111-118, 1975.

HIGGINS, R.J.; HARBOURNE, J.F.; LITTLE, T.W.A.; STEVENS, A.E. Mastitis and abortion in dairy cattle associated with *Leptospira* serotype *hardjo*. **Vet. Rec** v.107, p. 307-10, 1980.

HILL, M.K, SANDERS, C.V. Leptospiral pneumonia. **Semin Respir Infect** v.12, p.44-49. 1997.

HUTTNER, M.D., PEREIRA, H.C.P., TANAKA, R.M. Pneumonia por Leptospirose **J Pneumol** v.28, p.229-232, 2002.

JEZIOR, M. R. Leptospirosis. 2005. Disponível em [URL: <http://www.emedicine.com/med/topic1283.htm>] Acesso em 28 de abril de 2006.

JUNGHERR, W. Bovine Leptospirosis. **J. Am. Vet. Med. Assoc** v. 105, p.276-281, 1944.

KEMENES, F., SURJAN, J., KASZA, L. Studies on equine leptospirosis with emphasis on eye-lesions (equine periodic ophthalmia) **Ann. Immunol. Hung** v.24, p.345-355, 1985.

KLIMPEL G.R., MATHIAS M.A., VINETZ, J. *Leptospira interrogans* activation of human peripheral blood mononuclear cells: preferential expansion of TCR gamma delta + cells vs TCR alpha beta + T cells **J. Immunol**. v. 171 p.1447-1455, 2003.

- KNIGHT, L.L., MILLER, N.G., WHITE, R.J. Cytotoxic factor in the blood and plasma of animals during Leptospirosis **Infect. Immunity** v.8 p.401-405, 1973.
- KO, A. I. M., REIS, G., DOURADO, C.M.R., JOHNSON, W.D., RIELLY, L. W. Urban Epidemic of severe leptospirosis in Brazil. **Lancet** v .354, p.820, 1999.
- KOBAYASHI, Y. Clinical observation and treatment of leptospirosis. **J Infect Chemother.** v. 7p. 59-68, 2001.
- LANGONI, H., CABRAL, K.G., KRONFLY, C.S. Pesquisa de aglutininas anti-leptospíricas em gatos **Clínica Veterinária** n.17, p.24-6, 1998.
- LEVETT, P.N. **Leptospirosis Clin. Microbiol** v. 14, p.296, 2001.
- MACEDO, N.A. Influência da via de inoculação sobre o estabelecimento e a evolução da leptospirose em hamster (*Mesocricetus auratus*) experimentalmente infectados com *L. interrogans* sorovar *pomona*. São Paulo, 1991, 45 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo.
- MARANGONI, A. R. ALDINI, V., SAMBRI, L., GIACANI, K., DI LEO, CEVENINI R. Production of tumor necrosis factor alpha by *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*, s.l., and *Leptospira interrogans* in isolated rat Kupffer cells. **FEMS Immunol. Med. Microbiol** v.40, p.187-191, 2004.
- MARINHO, M., LANGONI, H., OLIVEIRA S.L., LIMA V.M.F., PEIRÓ J.R., PERRI, S.H.V., CARREIRA, R. Role of cytokines, NO, and H₂O₂ on the immunopathology of Leptospirosis in genetically selected mice. **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.** v. 11, p.198-212, 2005.
- MARINHO, M., SILVA, C., LIMA, V.M.F, PEIRÓ, J.R., PERRI, S.H.V. Citokine and antibody production during murine leptospirosis. **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.** v 12 , p.595-603, 2006.
- MASUZAWA, T.; SUZUKI, R.; YANAGIHARA, Y. Comparison of protective effects with tetravalent glycolipid antigens and whole cell inactivated vaccine in experimental infection of *Leptospira*. **Microbiol Immunol** v. 35, p. 199-208, 1991.
- McBRIED, A.J.A, ATHANAZIO, D.A, REIS, M. G., KO A.I. Leptospirosis **Curr Opin Infect Dis** v.18 p. 595-603, 2005.
- MCDONOUGH, P. L. Leptospirosis in dogs – Current status. In: CARMICHAEL, L. **Recent Advances in Canine Infectious Diseases**. International Veterinary Information Service (www.ivis.org). Ithaca. 2001. Último acesso em julho 2003.
- MOSIER, J.E. Leptospirosis of pet animals. **Vet. Med** v. 52, p. 537-539, 1957.
- NALLY, J.E., CHANTRANUWAT, C., WU, X-YANG, FISHBEIN, M.C., PEREIRA, M.M., SILVA, J. J. PEREIRA, BLANCO D.R., LOVETT, M.A. Alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in guinea pig model of severe pulmonary leptospirosis. **Am J Pathol.** v.164 p.1115-1127. 2004.
- PEARSON, J.K.L., MACKIE, D.P., ELLIS, W.A. Milk drop syndrome resulting from *Leptospira hardjo*. **Vet. Rec** v.107, p. 135-37, 1980.
- PETCHCLAI, B., HIRANRA, S. S., POTHA, U. Gold immunoblot analysis of IgM-specific antibody in the diagnosis of human leptospirosis. **Am J Trop Med Hyg** v. 45, p.672-675, 1991.

RIBEIRO, M.A., SAKATA, E.E., SILVA, M.V., CAMARGO, E.D., VAZ, A.J. De BRITO, T. Antigens involved in the human antibody response to natural infections with *Leptospira interrogans* serovar *copenhageni* **J Trop Med Hyg** v.95 p.239-245, 1992.

RIBEIRO, A.F. Leptospirose, avaliação de fatores prognósticos da doença, município de São Paulo Boletim Epidemiológico Paulista BEPA, v.3, n.28, 2006. Disponível em: [http://www.cve.saude.sp.gov.br/gencia/bepa28_lepto.htm]. Acesso em: 7 jun.2007.

SEJO, A, COTO H., SAN JUAN J., VIDELA J., DEODATO, B., CERNIGOI B et al. Lethal leptospirosis pulmonary hemorrhage: Na emerging disease in Buenos Aires, Argentina **Emerg Infect Dis** v.8 p.491-499, 2002.

SHAPIRO, J.L., PRESCOTT, J.F., Equine abortions in eastern Ontario due to leptospirosis. **Can Vet J** v.40 p. 350-351, 1999.

SONRIER, C., BRANGER, C., MICHEL, V., RUVOËNCLOUET, N., GANIÈRE, J. P., ANDRÉ-FONTAINE, G. Evidence of cross-protection within *Leptospira interrogans* in an experimental model. **Vaccine**. v. 19, p. 86-94, 2001.

TAJIKI, M.H., SALOMAO, R. Association of plasma levels of tumor necrosis factor α with severity of diseases and mortality among patients with leptospirosis. **CID** v.23 p.1177-1178, 1996.

TREVEJO, R.T., RIGAU-PERZ, J.G., ASHFORD D.A., ZAKI, S.R., SHIEH, W.J., PETERS, C.U.J. et al. Epidemic Leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995 **J infect Dis** v.178, p.1457-1463, 1998.

VENUGOPAL, K. RATNAM, S. Lesions and immune responses produced in hamsters and guinea pigs inoculated with some strains of *Leptospira* **Indian J. Exp. Biol.**, v.28, p.1075-1077, 1990.

VERNEL-PAUILLAC, F., MERIEN F. Proinflammatory and immunomodulatory cytokine mRNA Time Course Profiles in Hamsters Infected with a virulent Variant of *Leptospira interrogans* **Infect. Immun** v.6 p.4172-4179, 2006.

VINH, T., ADLER, B., FAINE, S. Glycolipoprotein Cytotoxin from *Leptospira interrogans* serovar *copenhageni* **J. Gen. Micob.** v. 132 p.111-123, 1986.

WERTS, C., R., I., TAPPING, J.C., MATHINSON, T. H., CHUANG, V., KRAVCHENKO, I. SAINT GIRON, D.A., HAAKE, P.J., GODOWSKI, F., HAYASHI, A., OZINSKY, D.M., UNDERHILL, C.J., KIRSCHING, H., WAGNER, A. ADEREM, P. S., TOBIAS A.N.D., ULEVITCH, R.J. Leptospiral lipopolysaccharid activates cells through a TLR-2 dependent mechanism. **Nat. Immunol.** v. 2 p.346-452, 2001.

YANG, C.W., WU, M.S., PAN, M.J., HONG, J.J., YU, C.C., VANDEWALLE, A., HUANG, C.C. *Leptospira* outer membrane protein activates NF-kappa B and downstream genes expressed in medullary thick ascending limb cells. **J.Am. Soc. Nephrol.** v.11, p.2017-2026, 2000.

Recebido em: 19/07/2007

Aceito em: 30/01/2008