

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE VETERINÁRIA

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA INTEGRADA EM MEDICINA VETERINÁRIA

BRUNA LEMOS RIBEIRO

**LEPTOSPIROSE CANINA ASSOCIADA A LESÃO RENAL AGUDA: CONSIDERAÇÕES
SOBRE ATRASO DE DIAGNÓSTICO, RISCOS A SAÚDE DO PACIENTE E A
TRANSMISSÃO ZONÓTICA – ESTUDO DE CASOS.**

BELO HORIZONTE

2023

BRUNA LEMOS RIBEIRO

**LEPTOSPIROSE CANINA ASSOCIADA A LESÃO RENAL AGUDA: CONSIDERAÇÕES
SOBRE ATRASO DE DIAGNÓSTICO, RISCOS A SAÚDE DO PACIENTE E A
TRANSMISSÃO ZONÓTICA – ESTUDO DE CASOS.**

Monografia de especialização apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especializado em Clínica Médica de Animais de Companhia.

Tutor: Prof. Dr. Rubens Antônio Carneiro

Belo Horizonte, 2023

R484l Ribeiro, Bruna Lemos ,1994-
Leptospirose canina associada a lesão renal aguda: considerações sobre atraso de diagnóstico, riscos à saúde do paciente e a transmissão Zoonótica – Estudo de casos/ Bruna Lemos Ribeiro. – 2023.

35f: il

Orientador: Rubens Antônio Carneiro

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial para obtenção do título Especialista em Clínica Médica de Animais de Companhia.

Bibliografias: f:31 a 35.

1. Cães - Doenças - Teses - 2. Leptospirose - Teses - 3. Insuficiência renal - Teses - I. Guedes, Roberto Maurício Carvalho - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Veterinária - III. Título.

CDD – 636.089

Bibliotecária responsável Cristiane Patrícia Gomes CRB 2569
Biblioteca da Escola de Veterinária, UFMG.

ATA DE DEFESA DE TCR DE Bruna Simas Ribeiro

Às 16 horas do dia 24/11/23, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

LEPTOSPIROSE CANINA ASSOCIADA A LESÃO RENAL AGUDA: RELATO DE TRÊS CASOS

_____, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, Rubens Antonio Louro, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>Rubens Antonio Louro</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Msc. <u>Andrine Cristiane Soares de Sousa</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Julio Lambuere Neto</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Msc. _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a): Aprovado

Reprovado

Nota: 85,0

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 3 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, 24 de novembro de 2023.

Assinatura dos membros da Banca:

Rubens

Andrine C. Soares

(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus. É como se fosse ontem que eu estava orando por essa oportunidade e, agora, olhando para trás, hoje olhando todas as coisas que o Senhor fez, eu não consigo contabilizar essa série interminável de orações atendidas. Obrigada por me ensinar a descansar no Senhor em todas as circunstâncias, obrigada por me ensinar que não adianta lutar batalhas com a minha própria força, porque agora sei que as mesmas se resolvem quando eu oro e descanso. Assim como diz o Senhor: No momento certo, eu, o seu Deus, farei acontecer (Isaías 60:22).

À minha família por todo o apoio e incentivo ao longo da graduação e, agora, da pós-graduação. Obrigada por me auxiliar na conclusão dessa conquista, amo muito vocês.

Ao meu marido, que sempre esteve ao meu lado, me ajudando a tomar as pequenas e grandes decisões, me confortando em momentos de tristeza e comemorando comigo todas as conquistas. Obrigada, meu amor, por ser o meu porto seguro sempre.

À minha grande amiga e irmã, Neyze, a quem agradeço por estar sempre presente, mesmo que longe. Acho que nunca a agradei por ter sido a pessoa responsável por me abrir os olhos para iniciar esse projeto que concluo agora. Obrigada por ser a minha pessoa.

Aos bons amigos que fiz durante esses dois anos de residência, em especial às minhas parceiras diárias de luta da Clínica Médica de Pequenos Animais e à minha parceira de numerosos e intermináveis plantões de 24 horas, ‘‘Emily Chery’’, que tornaram esses dois anos de rotina intensa mais leves, com quem compartilhei momentos de ensinamentos pessoais e profissionais, além de momentos de tristezas e desespero extremo, mas também momentos de alegria, até porque a gente precisa dar um jeito de se divertir em meio ao caos. Espero levar a amizade de vocês para a vida.

Aos professores da área de clínica, cirurgia, anestesia e diagnóstico por imagem que, de alguma forma, me ensinaram e auxiliaram no tratamento de meus pacientes.

Aos médicos veterinários preceptores do Hospital Veterinário da UFMG dos setores de internação, intensivismo e ambulatório, que me acompanharam durante todo o período e contribuíram para minha evolução profissional.

Ao meu tutor Prof. Rubens Antônio Carneiro, obrigada pelo apoio.

Ao Prof. Júlio Cambraia que, em conjunto com o meu tutor, me acolheu e me orientou na realização desse trabalho. Sou eternamente grata.

A toda a equipe do Hospital Veterinário da UFMG pela convivência, incluindo recepcionistas, funcionários do setor financeiro e administrativo, telefonistas, auxiliares de veterinário, auxiliares de serviços gerais e demais funcionários com quem convivi durante os últimos dois anos.

Aos pacientes que atendi durante o período, com quem aprendi e continuo a aprender diariamente. Infelizmente nem todos puderam ser salvos, mas cada um deles me ensinou muito e possibilitou melhorar como pessoa e profissional. Tudo o que faço é por vocês.

**Até que Deus abra a próxima porta,
eu o adorarei no corredor.**

RESUMO

Cães com leptospirose podem apresentar classicamente duas síndromes clínicas: a síndrome hepatonefrótica e a síndrome urêmica/nefrótica. A insuficiência renal aguda (IRA), que se instala por diferentes motivos, normalmente não é associada à leptospirose, quando não estão presentes os sinais clássicos de alteração hepática de icterícia e urina escura. Este documento apresenta os relatos de três casos de leptospirose em cães, atendidos no HV-UFGM em Belo Horizonte (MG/Brasil). Os animais apresentaram quadro de insuficiência renal aguda (IRA) grave sem, contudo, apresentarem icterícia. Em nenhum deles, no início do atendimento, suspeitou-se de leptospirose, visto que não havia indícios desta doença. O diagnóstico só se deu em média, 18 dias após a identificação da IRA, sendo usado o método de PCR e campo escuro de urina para a identificação. Com base nesses casos observa-se que a doença pode estar sendo subdiagnosticada, ou tardiamente diagnosticada, acarretando em graves consequências para os animais e o homem.

Palavras-chave: cães; insuficiência renal aguda; *Leptospira interrogans*; leptospirose anictérica; leptospirose atípica.

ABSTRACT

Dogs with leptospirosis can typically present two clinical syndromes: the hepatonephrotic syndrome and the uremic/nephrotic syndrome. Acute renal failure, which occurs for various reasons, is not usually associated with leptospirosis when the classic signs of hepatic alteration such as jaundice and dark urine are absent. This document reports three cases of leptospirosis in dogs treated at HV-UFMG in Belo Horizonte (MG/Brazil). The animals exhibited severe acute renal failure without, however, showing jaundice. At the beginning of the treatment, leptospirosis was not suspected in any of them, as there were no indications of this disease. The diagnosis was only made on average 18 days after the identification of acute renal failure, using PCR and dark field microscopy of urine for identification. Based on these cases, it is observed that the disease might be underdiagnosed or diagnosed late, leading to serious consequences for both animals and humans.

Keywords: dogs; acute kidney failure; *Leptospira interrogans*; anicteric leptospirosis; atypical leptospirosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
3. RELATO DE CASO	15
4. DISCUSSÃO	22
5. CONCLUSÕES.....	31
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

Até o advento das técnicas moleculares, o gênero *Leptospira* compreendia duas espécies de bactérias aeróbias estritas do tipo espiroquetas gram-positivas, sendo elas a *Leptospira interrogans*, a qual engloba todas as cepas patogênicas, e a *Leptospira biflexa*, que contem as cepas saprofitas do ambiente (CARUGATTI, A. 2010). Em ambos grupos de leptospiros foram identificados numerosos e diferentes sorovares (aproximadamente 250 microorganismos antigenicamente distintos dentro da mesma espécie *Leptospira spp*), sendo que muitos dos isolados são de importância clínica desconhecida em qualquer espécie (GREENE, C.E, et al. 2012; CARUGATTI, A. 2010).

Essa bactéria, que tem a capacidade de atingir mais de 150 espécies de mamíferos, é responsável por desenvolver a leptospirose, doença bacteriana multiorgânica, que foi designada mundialmente como uma antropozoonose emergente devido a alta prevalência nas populações, principalmente canina e humana, de todo o mundo (GREENE, C.E, et al . 2012; SYKES, J, E. 2014). No Brasil, é doença endêmica que torna-se epidêmica em períodos chuvosos, principalmente nas capitais e nas regiões metropolitanas, devido às enchentes associadas à aglomeração populacional, condições inadequadas de saneamento e alta infestação de roedores infectados (Brasil. 2014; Brasil. 2022).

Apesar do cão ser um hospedeiro acidental dos sorovares *Icterohaemorrhagiae*, *Copenhageni*, *Grippotyphosa*, *Pomona*, entre outros, podendo assim desencadear a doença mediante contágio, é tido como hospedeiro de manutenção do sorovar *Canicola* (GREENE, C.E, et al . 2012) e neste aspecto, o diagnóstico da leptospirose se torna ainda mais complexo, visto que cães com o sorovar *Canicola* tende a resultar em quadro subclínico da doença.

Em revisão sistemática de Pinto, P. S e outros (2017) os sorogrupo mais prevalentes encontrados em cães na América Latina foram *Canicola* e *Icterohaemorrhagiae*. Os mesmos achados também foram encontrados no estudo de Adriana, C. e colaboradores (2020), o qual demonstrou a presença de pelo menos uma dessas variantes sorológicas em 121 (21,15%) dos 572 cães assintomáticos testados. Ambos os dados corroboram com o fato de que os cães são considerados o hospedeiro de manutenção destes sorovares, podendo albergar a leptospira nos rins por um tempo bastante longo, sem demonstrar necessariamente sintomatologia clínica. Entretanto, quando a infecção por qualquer dos agentes é desenvolvida, os sinais clínicos

podem ser desde fatal até subclínicos, de curso crônico ou agudos ou até mesmo com falência de múltiplos órgãos, sinais clínicos estes que dependem do sorovar infectante e da relativa resistência do hospedeiro (HAGIWARA, M. K, et al. 2015).

Uma vez que as leptospirosas invadem o corpo através da pele danificada ou mucosas intactas, elas se espalham rapidamente e podem ser encontradas no sangue por cerca de 10 dias após o início dos sinais clínicos, porém, após esse período de leptospirose, os organismos se localizam em locais de tecidos protegidos como rins, fígado, útero gravídico, baço, sistema nervoso central, olhos e túbulos renais proximais, de onde podem ser excretados por meses (MURPHY. K, 2018).

Cães com leptospirose podem apresentar classicamente duas síndromes clínicas: a infecção pelo sorovar *Icterohaemorrhagiae* e *Pomona* que produzem doença predominantemente hepática ocasionando a síndrome ictero-hemorrágica. Já a infecção pelo sorovar *Canicola*, assim como pelos sorovares *Bratislava* e *Grippotyphosa*, está associada à disfunção predominantemente renal e com envolvimento hepático mínimo, resultando no estabelecimento da síndrome urêmica/nefrotica que pode evoluir para insuficiência renal crônica (GREENE, C.E, et al . 2012), por isso exames complementares importantes na investigação de casos suspeitos de leptospirose são hemograma, bioquímica sérica e urinálise.

A infecção por leptospirosas nem sempre resulta em sinais clínicos evidentes, além disso a sua gravidade é variável, dependendo de vários fatores, incluindo a idade e a reação imunitária do hospedeiro, fatores ambientais, por exemplo, se a infecção é endêmica na área, e a virulência do sorovar infectante (VAN DE MAELE, I., et al. 2008). Na fase superaguda, por exemplo, a leptospirose é caracterizada por febre (39,5°C – 40°C), tremores, algia muscular, vômitos, desidratação, colapso vascular periférico, hematêmese, hematoquezia, melena, petéquias, icterícia, oligúria e anúria. Nestes casos superagudos a icterícia nem sempre é notada e, quando presente, indica grave colestase intra-hepática consequente ao processo inflamatório generalizado que acomete também o parênquima hepático (MASTRORILLI, C., et al. 2007; GREENE, C.E, et al . 2012). Mitika Hagiwara (2015) também reforça que o quadro de icterícia, que com muita frequência é lembrado como um dos sinais mais relevantes da leptospirose, na verdade ocorre em um percentual relativamente pequeno de cães acometidos pela doença.

Como dito, em muitos cães com leptospirose, principalmente a causada pelo sorogrupo *Canicola*, há predomínio do comprometimento renal, sem envolvimento hepático significativo. Nesses casos, as manifestações clínicas mais frequentes são condizentes aos quadros de IRA,

sendo elas anorexia, vômito, diarreia (nem sempre), desidratação, polidipsia com poliúria e, em geral, a temperatura retal encontra-se no intervalo de referência. (HAGIWARA, M. K., et al. 2015). Outras manifestações clínicas comuns no momento da apresentação são letargia, relutância a se mover e hiperestesia paraespinal e abdome agudo, provavelmente como resultado da inflamação muscular e renal (GREENE, C. 2015). O que é visto na prática é que esses sinais clínicos citados tendem a confundir os médicos veterinários que tendem a suspeitar primeiro de outras doenças que acometem esses tecidos.

De forma geral, os achados no hemograma de cães com Leptospirose podem incluir neutrofilia, às vezes com desvio à esquerda, linfopenia e anemia não regenerativa leve a moderada, sendo que raramente, ocorre anemia grave (MINKE, JM, et al. 2009). Segundo Kohn B., et al. (2010), a trombocitopenia está presente em até 58% dos cães afetados bem como a azotemia pode estar presentes em >80–90% dos cães com doença renal de gravidade variável. Ainda segundo o autor, a disfunção hepática pode se manifestar por aumentos nas atividades enzimáticas séricas, principalmente de AST, e na concentração total de bilirrubina, sendo que estas duas últimas quase sempre sofrem aumento em conjunto com azotemia, por isso uma combinação de azotemia e aumento da atividade das enzimas hepáticas aumentam acentuadamente a suspeita de leptospirose. Segundo o autor, a urinálise pode mostrar isostenúria, ocasionalmente hipostenúria, glicosúria, proteinúria, bilirrubinúria, hematuria, piúria e cilindúria. É válido ressaltar que um estudo de Zaragoza, C. (2003), sugeriu que tais proteinúrias eram primariamente tubulares, em vez de glomerulares.

Mediante à todas essas alterações pouco específicas, é válido ressaltar que, na prática clínica, é esperado que somente os cães com icterícia e/ou com sinais de insuficiência renal aguda sejam considerados casos suspeitos de leptospirose, e, portanto, são investigados para a doença, e o atraso no diagnóstico pode trazer graves consequências para o paciente e a sociedade.

O teste diagnóstico atual de escolha recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pelo consenso Americano e Europeu é a Soroaglutinação Microscópica (SAM) por ser de rápida realização e de baixo custo (SYKES, J.E. et al. 2011; HARTMANN, et al. 2013; BRASIL. 2014). Entretanto, segundo o consenso de 2010, resultados falso-negativos podem ocorrer na primeira semana da doença e também se o sorogrupo infectante não estiver incluído na bateria de antígenos (SYKES, J.E. et al. 2011). Um estudo realizado por Miller, M.D. (2008) demonstrou que a sensibilidade de um título único de SAM para o diagnóstico foi de 22–67%, dependendo do laboratório utilizado, e a especificidade foi de 69–100%. Especificidade menor

pode ainda ser observada visto que, o número de sorovares incluídos no teste é pequeno, não refletindo os inúmeros sorovares que infectam a população canina em uma região geográfica específica.

Paralelamente, as leptospiras viáveis podem ser visualizadas diretamente em microscopia de campo escuro, em preparado fresco da urina; contudo, o uso exclusivo desse método como ferramenta diagnóstica é desaconselhado, devido à baixa sensibilidade (GREENE, C.E, et al . 2012; SCHULLER, S., et al. 2015). Da mesma forma, o uso da cultura de forma exclusiva também não é recomendado, visto o crescimento fastigioso das leptospiras e da grande chance de falso negativo mediante coleta em conjunto com antibioticoterapia, o que não acontece com facilidade no método de PCR, visto que este método detecta organismos viáveis e inviáveis (BAL, A.E., et al. 1994). Além disso, segundo o mesmo autor, este último método permite o diagnóstico precoce da infecção por leptospiras antes mesmo da detecção de anticorpos por SAM, podendo ser utilizada também para identificar animais portadores crônicos e assintomáticos.

Nos primeiros 10 dias de infecção, o número de organismos é mais alto no sangue e, portanto, o sangue é a amostra de escolha durante a primeira semana da doença, mas após esse tempo, os organismos estão presentes em maior concentração na urina. Para situações em que o tempo de infecção é desconhecido, testes simultâneos de sangue e urina podem aumentar a sensibilidade diagnóstica (GREENLEE J.J., et al. 2005).

No que concerne à terapia dos animais acometidos pela leptospirose, a mesma deve objetivar não somente o restabelecimento do doente, mas particularmente, a eliminação da infecção renal que propicia a contaminação do ambiente (HAGIWARA, M. K., et al. 2015). Ainda que, mesmo com o tratamento, a enfermidade possa causar a morte, o prognóstico é reservado já que com o emprego adequado da terapia há chance recuperação das funções renais normais do paciente (STOKES, J.E., FORRESTER, S.D. 2004).

Além do tratamento de suporte, as penicilinas intravenosas ou doxiciclinas orais tradicionalmente têm sido os antimicrobianos de escolha para o tratamento do homem e dos cães com leptospirose (SUPUTTAMONGKOL, Y. et al. 2010). O último painel de consenso publicado em 2010 recomenda que o tratamento da leptospirose canina com doxiciclina deve ser realizado na dose de 5 mg/kg, via oral, a cada 12h por duas semanas, mas alerta que a duração ideal da terapia antimicrobiana requer investigação adicional. Além disso, recomendam que o tratamento não deve ser adiado enquanto se aguardam os resultados dos testes diagnósticos para

leptospirose e, se caso os vômitos ou outras reações adversas impedirem a administração de doxiciclina, os cães devem ser tratados com ampicilina, 20 mg/kg IV a cada 6h, com redução da dose para cães azotêmicos, ou com penicilina G (25.000–40.000 U/kg IV q12h).

Ainda segundo o consenso de 2010, a hemodiálise é indicada em cães com débito urinário inadequado que estão desenvolvendo sobrecarga de volume, hipercalemia, ureia > 80 mg/dL ou sinais de uremia que não respondem ao tratamento clínico.

Ademais, é sabido que o subdiagnóstico e/ou diagnóstico tardio é inerente à doença, mas falta aos profissionais suspeitarem da doença em pacientes que apresentam IRA sem alterações hepáticas significativas.

Rajeev e colaboradores (2014), bem como outros trabalhos na literatura, apresentam a leptospirose como doença tratável se diagnosticada precocemente; no entanto, apesar do diagnóstico preciso ser um desafio devido à diversidade de apresentações clínicas da doença, além do limitado potencial para um diagnóstico rápido e certo, à falta de conhecimento técnico e a tendência em se acreditar em determinadas combinações de achados clínicos padronizados clássicos, por parte dos profissionais, acaba por aumentar as chances de ocorrer falha de diagnóstico ou diagnóstico tardio, o que trará graves consequências ao paciente, além de maior desgaste financeiro e emocional do tutor, bem como aumento do risco de exposição, sem conhecimento, dos profissionais e/ou tutores aos animais doentes. Por isso, a suspeita da doença também deve ser considerada assim que houver sinais de IRA, associada ou não há hepatopatias.

No Brasil, notoriamente, os médicos veterinários consideram a icterícia e a azotemia, de forma associada, como lesões típicas de leptospirose. Esse conhecimento advém basicamente de livros de clínica médica de pequenos animais (ETTINGER & FELDMAN. 1992-2009; NELSON & COUTO. 1992, 2006, 2010; JANE E. SYKES. 2013). Entretanto, edições mais recentes de alguns livros (JERICÓ, M., et al. 2014; GREENE, C.E, et al. 2012), não apresentam mais a leptospirose como uma doença primariamente associada à icterícia; apenas descrevem tais achados como sendo de baixa prevalência, dando ênfase principalmente à síndrome nefrótica/urêmica. Inclusive, tal alegação é firmada por uma das maiores pesquisadoras brasileiras sobre leptospirose, Porfa. Dra. Mitika Hagiwara, que declara que, na prática clínica, a leptospirose deve ser incluída no diagnóstico diferencial entre cães com doença renal aguda, associada ou não à icterícia (HAGIWARA, M. K., et al. 2015).

A causa dessa mudança dramática na abordagem da mesma doença em um curto intervalo de tempo ainda necessita ser estudada. Levantar a hipótese de que uma nova forma de

apresentação clinicopatológica de leptospirose ocorreu por causa de mudança de sorovares tradicionais de uma determinada região, se faz complexa, visto que até o momento, nenhuma correlação clara foi feita entre a suspeita de infecção do sorovar, com base no teste de anticorpos, e as manifestações clínicas em uma ocorrência natural (SYKES, J.E. et al. 2011).

Apesar da literatura atual apresentar sinais clínicos diferentes dos que eram vistos no passado, em um estudo conduzido no ano de 2012 no Município de Santa Maria, foram avaliadas necropsias de 53 cães que foram naturalmente infectados e diagnosticados com leptospirose e que vieram a óbito entre os anos de 1965 à 2011 (TOCHETTO, C., et al. 2012). Na necropsia destes animais, grande parte dos cães (42/53 [79,2%]) apresentava icterícia. Já alterações renais macroscópicas e sinais de uremia foram vistas em cerca de metade dos cães (27/53 [50,9%]), sendo que tais lesões encontradas (52/53 [98,1%]) foram quase que exclusivamente agudas ou subagudas (51/53 [96,2%]) e caracterizavam-se por graus variados de degeneração e necrose do epitélio tubular (nefrose tubular) (46/53 [86,8%]), corroborando com a literatura. Ainda neste estudo, se torna válido questionar se os animais que vieram a óbito apenas com IRA, também haviam sido testados para a leptospirose, uma vez que no Brasil, como já exposto, a tendência é testar apenas cães com manifestações hepatonefróticas os quais apresentam sinais, quase que esperados, de icterícia, azotemia e urina escura, o que faz com que poucos animais sejam avaliados para a doença quando não apresentam tais sinais.

Ao contrário, Jeremias, M. (2018), objetivou determinar a frequência de cães reagentes ao SAM, dentre os trinta animais que tiveram suspeita diagnóstica de doenças renais durante consulta realizada no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, no período de Setembro à Novembro de 2018. Foi encontrado baixa frequência de cães com diagnóstico de doenças renais e concomitantemente anticorpos anti-*Leptospira* spp. Esperava-se que o índice de animais reagentes ao SAM fosse superior ao encontrado de 3,3%. Todavia, como já relatado pelo consenso de 2010, cães na fase inicial da doença podem apresentar resultados falso negativos no teste de SAM (SYKES, J.E. et al. 2011), além disso, segundo o próprio artigo, a baixa precipitação, ou baixa quantidade de volume de chuvas pode ter contribuído para uma porcentagem baixa de resultados positivos do teste de SAM, o que pode ter interferido nos resultados do teste. Entretanto, outros trabalhos que desenvolveram a mesma linha de pesquisa, mostrando a prevalência entre a síndrome urêmica e a leptospirose, não foram encontrados.

2. RELATOS DE CASOS

Os presentes relatos visam provocar estímulo a pesquisa do agente em animais acometidos de insuficiência renal aguda, sem icterícia que tiveram as suas fichas avaliadas após diagnóstico positivo para leptorpirose. Todos os animais citados foram cães atendidos no Hospital veterinário da UFMG, tratando-se de um macho e duas fêmeas, sendo dois SRD e um Pequinês, com idade média de 12 anos. Todos apresentavam quadro de insuficiência renal aguda (IRA) grave associada à discreta alteração hepática e foram diagnosticados com Leptorpirose através do exame de PCR e/ou campo-escuro.

2.1. CASO CLÍNICO 1.

Cão macho, sem raça definida (SRD), devidamente vacinado, de cerca de onze anos de idade foi admitido na consulta com histórico de dificuldade de deambulação após briga com outro cão. Na avaliação física, foi constatado algia intensa em região cervical e moderada em região lombar, além de tetraparesia ambulatoria com ataxia propioceptiva, identificadas pelo exame neurológico, sendo que os demais parâmetros clínicos se encontravam sem alterações. Nesta ocasião o paciente foi tratado com Gabapentina associada à recomendação de repouso. Após 30 dias o paciente retornou para reavaliação clínica e o tutor alegou grande melhora da parte ambulatorial, entretanto relatou discreta redução do apetite e polidipsia associada. Em nova avaliação física, o paciente ainda apresentava déficit propioceptivo do membro pélvico direito, apesar de melhora, além de restabelecimento da mobilidade cervical.

Dado quadro clínico de hiporrexia e polidipsia, optou-se pela realização de exames hematológicos básicos a cunho investigativo, sendo eles hemograma e perfil bioquímico (ureia, creatinina, alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], fosfatase alcalina [FA], Gama glutamil transferase (GGT), glicose, amilase, proteínas totais, albumina e globulina) e ultrassonografia abdominal. Todos os exames realizados no paciente que apresentaram alterações laboratoriais se encontram demonstrados na tabela 1 e, de acordo com tais dados, no exame hematológico admissional foi constatado discreta anemia normocítica normocrômica (35,5 % VG), azotemia importante, sendo a uréia de 241,89 mg/dl e creatinina de 6,98 mg/dl, e aumento discreto de FA (224,55 U/L), bem como GGT (9,0 U/L).

Tabela 1- Alterações em exames laboratoriais durante as internações

	23/abr	25/abr	27/abr	02/mai	06/mai	08/mai	10/mai	12/mai	15/mai	17/mai	19/mai	20/mai	22/mai	Valor de referência
HEMOGRAMA														
Hemácias	5,4	4,78	4,91	5,72	4,79	5,39	4,81	4,99	5,32	5,49	5,29	5,36	**	5,5 – 8,5 milões/mm ³
Hemoglobina	12,6	11,3	11,2	13,2	10,6	11,9	10,8	11,1	11,6	12,8 *	11,8	12,1	**	12-18 g%
Hematócrito	35,5	32,1	32,7	36	30	33	32	32	34	38 *	34	35	**	37 – 55%
Leucócitos Totais	9.900	8.400	19.400	*	18.100	17.200	*	17.200	*	20.800	24.800	23.000	**	6.000 – 17.000 / mm ³
Neutrófilos	73% / 7.227	6.048	17.654	*	17.376	15.308	13.020	15.996	*	19.968	22.072	20.470	**	3.000 – 11.500 / mm ³
Linfócitos	*	924	582	750	181	688	420	*	*	416	992	920	**	1.000 - 4.800/ mm3
PERFIL BIOQUÍMICO														
Uréia	241,89	187,9	169,7	324,25	323,52	323,8	200,22	257,74	218	240	255,88	330	221,16	20-56 mg/dl
Creatinina	6,98	6,26	4,05	12,2	9,71	9,13	7,63	5,33	6,43	5,41	6,56	6,73	7,85	0,5 – 1,5 mg/dl
ALT	*	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
AST	*	**	120	*	*	*	*	*	*	*	*	*	176	0 – 100 U/L
FA	224,55	**	201,85	173,3	*	*	*	*	*	*	*	181,45	351,75	40 – 156 U/L
GGT	9	**	*	9,65	8,1	8,6	11,1	13,85	12,2	10,25	9,8	8,8	13,05	1,5 – 7,5
Proteína total	*	**	5,05	*	4,93	5	4,78	5,18	5,12	*	4,41	4,48	4,06	5,4 – 7,5 g/dl
Albumina	*	**	*	*	*	2,14	2,23	*	*	*	2,14	1,86	1,71	2,3 – 3,1 g/dl
Globulinas	*	**	2,55	*	2,57	*	2,55	*	*	*	2,27	2,62	2,35	2,7 – 4,4 g/dl
URINÁLISE														
RCPU	24/abr	*				08/mai	2,35.			15/mai	*			0,2-0,5 incerto / > 0,5 proteinúrico
Creatinina Urinária		*					20,1.				*			
Proteína urinária		*					47,3.				*			
Densidade		1,01					1,01				1,008			
Proteína		traços					1+				traços			

* Dado sem alterações, dentro dos valores de referência ** Fator não analisado

Fonte: Elaborado pelo autor

Já na ultrassonografia abdominal foram visibilizadas alterações sugestivas de nefropatia associada à processo degenerativo e discreta pielectasia bilateral, além de hepatopatia aguda. Em virtude da insuficiência renal aguda (IRA) grave, o paciente foi internado no setor de clínica médica geral, ainda neste dia, para esclarecimento diagnóstico e tratamento.

O paciente permaneceu internado por quatro dias, período esse que foi realizada investigação sorológica para leishmaniose visceral canina (LCV) e hemoparasitoses (*Babésia spp* e *Ehrlichia spp*). Diante de todas as avaliações clínicas realizadas desde a admissão, o paciente se manteve normotérmico, normoglicêmico, alterando o estado de consciência entre prostração e agitação, apresentando mucosas discretamente hipocoradas, sem alterações em ausculta pulmonar, porém apresentava sopro cardíaco grau II/VI em foco mitral associado à hipertensão, a qual variava entre 160 mmhg até 190 mmhg. Em adição à condição clínica do animal, desde o primeiro dia de internação, o paciente apresentou êmeses de difícil controle associada à produção de estase com consequente anorexia, e urina com aspecto sui generis bem como fezes normais.

Em exame de sangue realizado especificamente antes da alta médica solicitada pelo tutor, o paciente ainda apresentava discreta anemia (32% VG), discreta leucocitose por neutrofilia e linfopenia, com a normalização dos valores de enzimas hepáticas, porém apresentando azotemia persistente, sendo creatinina de 4,05 mg/dl e ureia de 169,7 mg/dl.

Quatro dias após a alta médica, o paciente retornou ao HV-UFMG devido quadro de inapetência e vômitos há 48 horas, sendo assim foi coletado novo exame hematológico o qual evidenciou anemia normocítica normocrômica discreta (36% VG), ausência de alterações em leucograma, porém uma piora brusca na azotemia, sendo a uremia de 324,23 mg/dl e a creatinina de 12,2 mg/dl, associada ao novo aumento discreto de enzimas hepáticas, sendo elas FA aferida em 173,3 U/L e GGT de 9,65 U/L. Visto piora laboratorial (tabela 1), o tutor foi contactado e o paciente foi novamente internado.

Nesta nova admissão no setor de internação, o paciente apresentou piora da hipertensão a qual variou entre 170 mmHg – 240 mmHg, necessitando de terapia antihipertensiva com benazepril (na dose de 0,25 mg/kg SID), e devido inapetência, foi realizada passagem de sonda esofágica para realização de alimentação. Visto o resultado sorológico de diluição total para LCV e hemoparasitoses terem apresentado resultados negativos, foi realizada a pesquisa para leptospirose. Dois dias depois, foi dado o diagnóstico positivo para *Leptospira interrogans* baseado no resultado de PCR de sangue total. Diante do resultado e sabendo do baixo nível de peristaltismo do sistema gastrointestinal por meio de grande produção de estase gástrica pelo animal, optou-se por não iniciar o tratamento com a doxiciclina e sim com o antibiótico da classe das Penicilinas, especificamente o Agrosil 6 milhões, que possui em sua composição básica farmacológica a Benzilpenicilina Benzatina + Benzilpenicilina Procaína + Estreptomicina. O agrosil 6 milhões foi administrado pela via intramuscular (IM) na dose de 12 mg/kg a cada 8 horas por três dias seguidos e, após este período, foi realizada a troca de antibioticoterapia para a Doxiciclina na dose de 10 mg/kg BID por 15 dias.

Em momento algum durante ambas as internações o paciente evoluiu para alteração em coloração da urina (coloração “coca-cola”) e em todos os exames de perfil urinário realizados (urina rotina, GGT urinária, creatinina urinária, proteína urinária e relação proteína/creatinina urinária), foi constatado hiposternúria, urina de aspecto claro e proteinúria. Essa última, variou entre traços e presença de cruz que, por consequência, influenciou na oscilação da RPCU a qual variou de aumentada à normal. Entretanto a GGT urinária permaneceu sempre dentro da

normalidade. Em nenhum exame foi constatado presença de cilindros e outros sedimentos urinários.

Após firmar o diagnóstico, foi necessária colocação cateter venoso central para que o paciente pudesse ser encaminhado para a realização de hemodiálise. Foi realizado então, novo exame de ultrassom abdominal que constatou alterações condizentes com nefropatia bilateral, além de permanência dos achados de imagem concordante com hepatopatia aguda associado à colestase. Já o que concerne aos exames laboratoriais, os mesmos ainda apresentavam valores elevados de ureia (221,16 mg/dl) e creatinina (7,87 mg/dl), bem como AST discretamente aumentada (176,3 U/L), FA moderadamente aumentada (351,75 U/L) e GGT com aumento considerável (13,05 U/L), além de hipoalbuminemia (1,71 g/dl) e hipoglobulinemia (2,35 g/dl).

2.2. CASO CLÍNICO 2.

Cadela, SRD, 12 anos de idade, foi atendido no Hospital veterinário da UFMG com histórico de quadro de vômito e inapetência há 23 dias, a qual não foi relatada na anamnese realizada pelo veterinário em questão a frequência de tais vômitos. O animal apresentava histórico de tratamento progressivo de nefropatia crônica devido ao quadro de IRA, com suspeita de intoxicação por uva. O histórico de exames anteriores à consulta mostrava azotemia grave (ureia de 431 mg/dl e creatinina 14,95 mg/dl), discreta leucocitose por neutrofilia e hiperfosfatemia severa de 20,5. Já a urinálise apresentava valores que indicavam hiposternúria (densidades de 1.010) e proteinúria (traços de proteínas e RPCU 1.3).

Neste período relatado, a paciente estava em sessões de hemodiálise, em que até naquele momento da consulta, haviam sido um total de quatro sessões em um intervalo total de seis dias. Após tais sessões, chegou a regredir a azotemia para (21 mg/dl de ureia e 2,8mg/dL de creatinina), entretanto, permaneceu inapetente. Cerca de uma semana após o término das sessões, foi constatado novamente piora da azotemia (ureia de 145 mg/dl e creatinina 7,4 mg/dl), apresentando quadro febril (40.2°C) associada à diarreia (fezes amareladas), sendo assim foi levantada a suspeita de pancreatite ou insuficiência pancreática exócrina (IPE), levando ao início de uma mudança na dieta. Entretanto, tais suspeitas foram descartadas após resultados normais de tripsinogenio- tripsina imunorreativa canino (TLI) e Lipase imunorreativa. No dia seguinte à identificação da piora laboratorial, a paciente foi novamente internada para novas hemodiálises e foram realizadas mais duas sessões e iniciada pesquisa

infeciosa para as seguintes doenças: Micoplasmose, dirofilariose, anaplasmosse, babesiose, erlichiose, leishmaniose, hepatozon e rangeliose, todos os resultados de PCR negativos.

No HV/UFMG durante a primeira consulta, visto doença renal instaurada, foi realizada ultrassonografia abdominal e foi coletado nova amostra sanguínea. No exame hematológico em questão foi evidenciada azotemia importante (ureia de 417 mg/dl e creatinina 9,0 mg/dl), sem alterações em enzimas hepáticas, e anemia (22% VG). Visando buscar a/as causa (s) base (s) do quadro clínico da paciente, foram solicitados os seguintes exames: perfil urinário, urocultura, hemograma, perfil bioquímico, PCR para pesquisa de babesiose, pesquisa de leptospirose (campo escuro) e punção de medula, tanto para pesquisa de leishmaniose quanto para mielograma.

Os exames de babesiose, leishmaniose e urocultura apresentaram resultados negativos. Na ultrassonografia foi constatado hepato-esplenomegalia difusa e no perfil urinário foi identificado hiposternúria (1,006), urina de coloração amarelo claro, de aspecto limpo, e proteinúria (traços de proteínas e RPCU 0,8). O diagnóstico de leptospirose foi firmado, após resultado positivo para a doença através da técnica de campo escuro da urina.

A paciente não voltou para retorno para ser tratada.

2.3. CASO CLÍNICO 3.

Cadela, da raça Pequinês, não castrada, de cerca de quatorze anos de idade, apresentando apenas vacinação antirrábica do ano anterior, foi atendida em consulta cardiológica e, no ato da mesma, o tutor alegou apetite seletivo há 28 dias, halitose, perda de peso e fezes pastosas, ainda que a disposição e a ingestão hídrica do animal ter sido julgadas como normais pelo tutor, bem como a urina. Na avaliação física foi observada periodontite severa, desidratação discreta e sopro cardíaco grau III/VI bilateral, que posteriormente foi classificada como estágio B1 de cardiomiopatia. Foi então realizado o primeiro exame sanguíneo (hemograma e perfil bioquímico), bem como ultrassonografia abdominal, ambos como exame de triagem. O hemograma estava sem alterações, porém, no perfil bioquímico foi observado azotemia (ureia de 308,72 mg/dl e creatinina 2,16 mg/dl), ALT discretamente aumentada (121,3 U/L) e globulina diminuída (2,63 g/dl). Por sua vez, o exame de imagem evidenciou nefropatia devido à hiperecogenicidade difusa da região cortical e ecotextura homogênea, com manutenção de

definição e relação corticomedular, além de uma sugestão de hiperplasia nodular esplênica. Devido ao quadro azotêmico e sua repercussão clínica, foi recomendada internação imediata, porém a paciente apenas voltou para internação após sete dias, visto piora da prostração e quadro de vômitos.

Após o retorno, a paciente foi internada e de imediato foi coletado o primeiro exame de urina (perfil urinário) e novos exames hematológicos, sendo eles hemograma, perfil bioquímico, leishmaniose visceral canina (Elisa e RIFI diluição total) e pesquisa através de PCR quantitativo para hemoparasitose (*Babésia spp*, *Erlichia spp* e *Anaplasma spp*). No hemograma, a paciente demonstrou anemia normocítica normocrômica (33% VG) associada à linfopenia (599,4/UL). Já no perfil bioquímico, havia tido piora significativa da azotemia (ureia de 167,54 mg/dl e creatinina 6,14 mg/dl) e mantendo o valor de ALT discretamente aumentado (127,5 U/L). Tanto o resultado do exame para pesquisa de leishmaniose quanto para pesquisa de hemoparasitoses apresentaram resultados negativos. Por sua vez, o perfil urinário mostrou urina com PH abaixo do fisiológico (5.0), de coloração amarelo palha, de aspecto um pouco turvo, além de isostenúria (1.010) com proteinúria (em traços), glicosúria (em traços), presença de sangue oculto (3+), com 8-12 hemácias/campo e 30-35 leucócitos/campo, além de presença de cocos (2+), evidenciando dessa forma, um quadro ativo de cistite séptica. Assim, foi realizada urocultura com antibiograma que identificou *Klebsiella spp* e *Pseudomonas aeruginosa*. O tratamento com amoxicilina associada ao clavulanato de potássio na dose de 20 mg/kg q8h foi iniciado e, após o término do mesmo o qual durou 10 dias, houve cura laboratorial da paciente.

Cerca de 48 horas após a admissão no setor de internamento, foi constatado pela primeira vez discreta icterícia no plasma sanguíneo e piora do processo anêmico (31% VG), sem ainda apresentar nenhuma alteração em enzimas hepáticas. Houve também surgimento de trombocitose confirmada em lâmina (648.000 / UL), pouca variação em relação aos valores azotêmicos anterior e hiperfosfatemia discreta (6.28 mg/dl), sendo importante frisar que, ao longo da estadia da paciente, foi identificado quadro de poliúria.

Durante este período em que estava sob monitoração, a paciente foi classificada no estágio B1 de cardiomiopatia e foi iniciada o tratamento para hipertensão com Benazepril (0,5 mg/kg BID) que, posteriormente, necessitou ser associada ao Anlodipino (0,25 mg/kg SID). Recebeu alta após melhora clínica e correção hídrica, a qual permitiu reversão do quadro de azotemia pré-real previamente instaurada pelo quadro de constante de poliúria. Entretanto, o

processo azotêmico permaneceu (uréia de 104,07 mg/dl e creatinina 3,95 mg/dl), tendo a amostra sanguínea voltado a apresentar aspecto característico da espécie.

Cerca de 48 horas após a alta médica, a tutora voltou para reavaliação clínica e disse que, apesar do animal ter tido melhora clínica, ainda se encontrava com hiporrexia e prostrada. Em novo hemograma coletado, foi observado nova piora do processo anêmico (normocítica normocrômica com 25% VG), com pouca responsividade medular, apresentando leucócitos totais dentro do valor de referência, porém já com desvio à esquerda representado por aumento em bastonetes (477 /UL) e linfopenia discreta. Novamente, os valores de uremia e creatinina atingiram valores parecidos com os da primeira admissão, sendo eles: uréia 221,21 mg/dl e creatinina 6,01 mg/dl, bem como hiperfosfatemia de 6,54 mg/dl. Logo, foi indicado nova internação devido desidratação estimada em 4%.

Durante este tempo no setor, foi solicitado pesquisa para leishmaniose a cunho medular e pesquisa para leptospirose. A leptospirose foi diagnosticada pela técnica de PCR através da análise de um pool de amostras contemplado por sangue e urina, quinze dias após a admissão e identificação da IRA da paciente, entretanto a mesma já havia sido eutanasiada à pedido do tutor.

3. DISCUSSÃO

Segundo Mitika Hagiwara (2015), cães jovens são considerados mais suscetíveis tanto à infecção pelo sorovar Canicola quanto pelos demais, entretanto alguns autores não encontraram relação direta entre idade, sexo, raça e peso com a infecção por leptospiras (KNÖPFLER, S. et al. 2017).

Dois estudos brasileiros associaram a ocorrência de chuvas ou enchentes com o aumento do número de casos de leptospirose. O primeiro, datado de 1980, foi realizado na cidade de São Paulo (SP-Brasil), em que um total de 1428 soros de cães de rua foi colhido no período compreendido entre outubro de 1976 a setembro de 1977, e observou-se que a infecção leptospirótica canina na cidade sofreu influência sazonal; sendo que o verão (24,2%) e o outono (24,9%) foram os períodos onde se encontraram maior número de cães com sorologia positiva em comparação ao período de primavera e inverno em que ambas as estações apresentaram taxa de 18,3% de positividade (YASUDA, P.H., et al. 1980). O mesmo padrão foi relatado por

estudo retrospectivo que se baseou em 9.335 casos de leptospirose humana que ocorreu em um total de 28 anos no estado de São Paulo, Brasil, o qual identificou que os casos ocorreram principalmente de janeiro a abril de cada ano (ROMERO, E. C., et al. 2003). Visto tais dados, os três casos relatados neste trabalho ocorreram nas mesmas épocas do ano.

Após a coleta dos dados para que fosse desenvolvido o presente relato, observou-se que não foi determinado o sorovar responsável pelo desenvolvimento da doença nestes cães. Isso se deu porque todos os diagnósticos foram firmados a partir apenas do exame de PCR, seja de sangue, urina ou pool de amostras, ou por campo-escuro, os quais não tem como objetivo identificar o sorovar. Ainda que os animais relatados neste trabalho tenham apresentando somente a forma anictérica com uma evolução clínica mais lenta, sinais estes que são características marcantes do sorovar Canícula, se torna impraticável afirmar, baseada apenas na sintomatologia, que este seria o sorovar responsável por essa moléstia uma vez que a forma anictérica, nesse caso, pode também ser manifestada por outros sorovares que eventualmente o cão esteja albergando (HAGIWARA, M. 2015). Por este motivo, o Teste de Soroaglutinação Microscópica (SAM) é, segundo a organização mundial da saúde (OMS – 2014), o teste padrão ouro recomendado para o diagnóstico de infecção por *Leptospira*, uma vez que a PCR ou o campo escuro não dão nenhuma informação sobre o sorovar infectante. O SAM não foi realizado nos animais, sem motivo definido.

No primeiro caso relatado, o tutor havia alegado no ato do atendimento, dificuldade deambulatória do animal após briga com outro cão da casa e, após avaliação clínica pelo médico veterinário, foi constatado algia intensa em região cervical e moderada em região lombar, além de tetraparesia ambulatoria com ataxia propioceptiva. Estes sinais podem já ter sido indicativos da doença uma vez que, é descrito na literatura que cães com a doença clínica, principalmente pelo sorovar canícula, são geralmente apresentados para avaliação com manifestações clínicas de letargia, relutância a se mover e hiperestesia paraespinal, provavelmente como resultado da inflamação muscular e renal. Tais sinais podem ser associados à poliúria e polidipsia, vômitos, diarreia ou febre (GOLDSTEIN, R.E., et al. 2006; GREENE C.E., et al. 2012). Ainda neste quesito, a poliúria/polidipsia estava presente em todos os casos podendo, neste caso, sugerir incapacidade dos túbulos renais em responder ao hormônio antidiurético (ADH), levando ao quadro de iso/hiposternúria, em que tal quadro é classificado como diabetes insipido adquirida (SYKES, J. E. 2011).

KNÖPFLER, S., et al. (2017) observaram que dos 99 cães avaliados com leptospirose os sinais mais comuns, expressos aqui em ordem decrescente, foram letargia (96%), anorexia (88%), êmese (85%), uremia (84%), aumento de creatinina sanguínea (81%) e aumento da atividade das enzimas hepáticas (80%), já apenas 15% dos animais apresentaram febre e 10% icterícia. Estes dados se assemelham com os sinais clínicos apresentados por todos os pacientes do presente relato os quais apresentaram hiporexia/anorexia, letargia/prostração, vômitos, azotemia importante associado ao discreto aumento de enzimas hepáticas e nenhum deles apresentou icterícia, além disso, em momento algum durante as internações os pacientes evoluíram para alterações macroscópicas da urina decorrente de hemoglobinúria ou mioglobinúria, podendo ser referida como urina avermelhada ou amarronzada (coloração coca-cola). Provavelmente, esses sinais de anorexia e prostração, vômitos são sinais clínicos associado ao acometimento renal (HAGIWARA, M. et al. 2015).

O hemograma não mostrou alterações marcantes, tanto na série vermelha quanto na série branca. Discreta anemia normocítica normocrômica pode ser observada e é, em geral, do tipo não regenerativa. Para o processo anêmico, o mecanismo de ação ainda é incerto, sendo que a coagulação intravascular diseminada (CID), os mecanismos autoimunes, a presença de insuficiência renal aguda com hiperidratação; a diminuição da produção de eritrócitos por insuficiência renal crônica ou a doença inflamatória crônica ou aguda, podem estar envolvidos na causa base (SYKES, J.E., 2011; GREENE, C.E. et al. 2012).

Em relação ao eritrograma, todos os três pacientes apresentaram anemia normocítica normocrômica de leve à moderada intensidade. No quesito leucograma, os casos clínicos 1 e 2 aqui citados apresentaram discreta leucocitose (variando de 20.800/mm³ a 28.800/mm³ no caso 1 e 16.800/mm³ no caso 2) por neutrofilia e linfopenia, essa última variou de discreta a alta intensidade, já no caso 3 não houve alterações leucocitárias totais, mas havia acentuada linfopenia e desvio leucocitário para a esquerda, revelando a cronicidade da doença nos pacientes. Segundo a literatura, em casos típicos de leptospirose canina, a contagem de leucócitos flutua dependendo do estágio e gravidade da infecção. Discreta leucopenia na fase leptospirêmica tende a acontecer, após a qual se segue leucocitose com desvio para a esquerda, sendo que a contagem de glóbulos brancos geralmente varia de 16.500 a 45.000 células/ μ L. Já nos processos mais crônicos, não há alterações no leucograma, ou quando existem, são típicas de processo inflamatório crônico ou de estresse (GREENE, C.E., et al. 2012).

A trombocitopenia trata-se de um achado hematológico comum em cães com leptospirose, mas o mecanismo desencadeador não é claro; sendo que a coagulação intravascular disseminada (CID) ou mecanismos imunomediados podem estar envolvidos (GREENE, C.E., et al. 2012; HAGIWARA, M., et al. 2015; SCHULLER. 2017), no entanto, dos cães infectados por leptospira estudados por Collantes, T.M., et al. (2016), a trombocitopenia só foi observada em 3 de 11 (27%) cães e a maioria (72%) deles apresentava contagem de plaquetas normal, e o mesmo aconteceu neste trabalho, já que nenhum dos três pacientes apresentaram queda plaquetária.

Já o que concerne aos exames bioquímicos, os mesmos apresentavam valores elevados de ureia e creatinina em todos os casos e, em relação às enzimas hepáticas, apenas no primeiro caso houve discreto aumento de AST bem como FA moderadamente aumentada e GGT com aumento considerável, o que indica presença de colestase, mas que não foi possível perceber icterícia clínica ou no plasma sanguíneo. Em relação à icterícia, a mesma foi constatada pela primeira vez no cão do relato de caso 3, cerca de 48 horas após a admissão, a qual foi identificada no plasma sanguíneo de forma discreta. Associado a esse achado, foi vista piora do processo anêmico (31% VG). Essa icterícia chegou a ser caracterizada como sendo de moderada intensidade quando o hematócrito sofreu nova diminuição (VG 25%). Apesar da icterícia, a bilirrubina e suas frações não foram mensuradas nessa ocasião. Segundo a literatura, ao contrário do que é observado em bovinos, a hemólise não parece ser uma característica da leptospirose canina (SYKES, J.E., 2011). Greene, C.E e colaboradores (2012), relatam que a icterícia nem sempre é notada e, quando presente, indica grave colestase intra-hepática consequente ao processo inflamatório do parênquima hepático, porém neste período não houve nenhuma alteração sérica em valores das enzimas hepáticas ou alterações morfológica hepática pelo exame da ultrassonografia, o que leva a crer ser desencadeado por hemólise inflamatória ou imunomediada.

Todos os pacientes aqui relatados tiveram os exames de check-up sanguíneo repetidos, em média, a cada 48 horas. A recomendação é que cães com leptospirose aguda idealmente devem ter painéis de bioquímica sérica realizados a cada 24 horas durante a hospitalização para monitorar a função renal, a atividade das enzimas hepáticas, as concentrações de proteínas séricas e o estado eletrolítico e ácido-básico, e em casos mais estáveis tais exames podem ser realizados a cada 48 horas (SYKES J.E., 2011). Apesar da recomendação e da frequência em que os exames foram repetidos, se faz válido salientar que quando um problema laboratorial é identificado, há a necessidade de tempo para que possa ser tomada uma ação e até mesmo para

que tal ação tomada surta efeito. Somente então, haverá repercussão em exame laboratorial, permitindo assim que uma nova conduta seja tomada. Muitos dos exames de perfil bioquímico sérico e hemograma tiveram pouca diferença entre eles em um intervalo de tempo de 48 horas, assim deve-se discutir e ajustar a melhor frequência de realização dos mesmos de acordo com o real intervalo de tempo necessário para uma análise de causa e efeito, para que não sirvam somente para meios de curiosidade e sim para tomada de decisões mais acertivas baseada na real condição clínica do paciente.

Em todas as urinálises avaliadas a hiposternúria estava presente, o caso 1 e 3 tiveram a urina coletada e analisada em momento de fluidoterapia, sendo desconhecido o balanço hídrico desses pacientes, porém o paciente 2 teve a urina coletada logo na admissão da internação, podendo assim realmente atestar o quadro. De toda forma, cães com insuficiência renal não oligúrica, que possuem baixa capacidade de concentrar a urina, podem ser profundamente poliúricos (SYKES J.E., 2011). Segundo o autor, a poliúria e polidipsia compensatória podem ser os únicos sinais iniciais de disfunção tubular já que, nesses casos, há diminuição da capacidade de resposta dos dutos de conexão medular interno ao hormônio antidiurético (diabetes insípido nefrogênico adquirido).

Ademais, nas urinálises realizadas, não foram constatados sedimentos urinários como cilindros granulares, leucócitos e eritrócitos os quais, segundo a literatura, podem aparecer na sedimentoscopia (GREENE, C. E, et al. 2012; HAGIWARA, M., et al. 2015), mas foram identificados traços de proteína nos pacientes 2 e 3, sendo que neste último havia a interferência da cistite. Já no paciente 2, a proteinúria não parecia estar relacionada à perda de albumina, visto que a mesma se manteve dentro dos valores de normalidade. Neste quesito, sabe-se que a proteinúria na leptospirose é variável, podendo ser detectadas proteínas de baixo ou de alto peso molecular, indicando origem glomerular ou tubular (ZARAGOGA, C., et al. 2003), entretanto, se faz válido ressaltar que a lesão glomerular é infrequente já que a nefrite tubulointersticial é a lesão característica da leptospirose (DE BRITO, T., et al. 2006).

Todas as urinas foram classificadas como sendo de aspecto amarelo claro, com excessão da urina do paciente do terceiro caso, o qual apresentou coloração amarelo palha, provavelmente por causa da cistite séptica instalada e foi identificado traços de glicose e proteína. Em momento algum, durante as internações, os pacientes evoluíram para alteração em coloração da urina (colúria) do tipo coloração coca-cola, que seria uma coloração escura e opaca

da urina, já que essa é uma alteração clássica da leptospirose icterica por ser frequente a bilirrubinúria e/ou hemoglobinúria (HAGIWARA, M., et al. 2015).

Em relação aos perfis urinários realizados (GGT urinária, creatinina urinária, proteína urinária e relação proteína/creatinina urinária), o valor de GGT urinária foi normal em todos os pacientes e em todos os exames urinários avaliados. A gama glutamil transpeptidase urinária (GGT) é uma enzima encontrada nas células epiteliais com "borda em escova" do túbulo contorcido proximal renal. Esta enzima também está presente em outros órgãos como fígado, pâncreas e intestino, porém, pelo alto peso molecular, a GGT urinária não pode atravessar a barreira glomerular, visto que qualquer quantidade encontrada na urina se refere a liberação renal, pois a sua liberação se dá por consequência da lesão tubular (HENNEMANN, C.R., et al. 1997). Assim, a enzima GGT urinária se apresenta como um marcador precoce de lesão renal aguda (JUNG, K., et al. 1992 ; MELO, D.A. 2006). Apesar da GGT urinária marcar lesão tubular, no momento da realização dos exames de todos os pacientes, a mesma não foi encontrada elevada. Valores de GGT urinária foram avaliados em um estudo por Souza, S.N (2011) e percebeu-se que tais valores eram significativamente elevados em cães com IRA comparados a cães saudáveis, mas não foi significativamente diferente em cães saudáveis comparados a cães com DRC. A explicação mais plausível para a observação de valores normais de GGT urinária é que, a GGT se encontra armazenada na borda das células e já havia sido liberado na urina, em um momento anterior ao momento estudado.

Em nenhum animal diagnosticado para a doença foi realizado o teste sorológico (SAM), conforme as recomendações da literatura (SYKES, J.E. et al. 2011; SCHULLER, S., et al. 2015). No caso 2, por exemplo, foi realizado somente o exame de campo escuro. Neste exame as leptospirosas viáveis podem ser visualizadas diretamente em microscopia de campo escuro, exigindo preparo fresco da urina; contudo, como relatado por Greene, C.E e colaboradores (2012) e por Schuller, S. e colaboradores (2023), o uso exclusivo desse método como ferramenta diagnóstica é desaconselhado, devido à baixa sensibilidade. Embora haja tais recomendações, por ser um exame barato e de rápida realização, o mesmo foi solicitado para o animal em questão, gerando resultado positivo, o que mostra a sua importância prática.

No que concerne ao tratamento, segundo a OMS a base atual da terapêutica para leptospirose é a antibioticoterapia imediata e o suporte ao paciente e, neste caso, a antibioticoterapia está indicada em qualquer período da doença, mas reforçam que a sua eficácia parece ser maior na primeira semana do início dos sintomas (BRASIL. 2014). Ainda que, o

último consenso no assunto, admita que o tratamento ideal para leptospirose seja desconhecido, reconhecem que comumente a utilização de antibióticos tem variado de acordo com as fases distintas da leptospirose as quais são leptospiremia e leptospiúria. Apesar disso, as recomendações dadas para a interrupção da leptospiremia foi a utilização de Penicilina G (25.000–40.000 UI/kg IV q12h) ou Ampicilina (20 mg/kg IV q6h), bem como da Doxiciclina (5 mg/kg VO q12h por 2 semanas), porém frisam que esses antimicrobianos (com exceção da doxiciclina) não depuram completamente os microrganismos albergados nos rins, por isso que na leptospiúria recomendaram somente a doxiciclina (5 mg/kg VO q12h por 2 semanas) para eliminação das leptospiras do tecido renal (SYKES J.E., et al. 2011). Entretanto alertaram, se os vômitos ou outras reações adversas impedirem a administração de doxiciclina desde o início, os cães com leptospirose devem ser tratados com ampicilina, com redução da dose para cães azotêmicos, ou devem se tratados com penicilina G e, somente após estabilização do quadro, iniciar a doxiciclina. O mesmo consenso ressalta que estudos prospectivos adicionais que avaliam a depuração das espiroquetas do sangue e da urina com diferentes antimicrobianos são indicados em cães.

Porém, em 2015, Mitika Hagiwara, relatou novas posologias para as medicações, sendo elas: Penicilina G (25.000–40.000 U/kg IV, IM, SC q6-8h por 3 semanas), Ampicilina (22 mg/kg IV, SC q6-8h por 3 semanas) e doxiciclina (5 mg/kg V.O q12h por 3 semanas) e ainda reafirmou que a doxiciclina pode ser usada como escolha primária para tratamento de cães com leptospirose, exceto aqueles que apresentam êmese (a excreção não sofre interferência da azotemia) e para eliminar o estado de portador renal.

Por sua vez, na literatura presente em Nelson e Couto (2015) é também relatado que as Leptospiras são sensíveis a uma ampla variedade de antibióticos, dentre eles a penicilina G, ampicilina, amoxicilina e doxiciclina, porém é acrescentado o uso da estreptomicina ou da diidroestreptomicina no tratamento, os quais salienta que esses dois últimos fármacos são utilizados para eliminar as leptospiras tanto do sangue quanto dos túbulos renais, da mesma forma que a doxiciclina. Neste aspecto, esses aminoglicosídeos foram um dos primeiros antibióticos a ser utilizados para a terapia da leptospirose e é considerado, até hoje, como uma das opções de tratamento. Na literatura de Greene, C.E (2012) também é relatado que os aminoglicosídeos são eficazes para depuração das leptospiras do parênquima renal de cães, porém salienta que não devem ser administrados com essa finalidade até que os testes de função renal tenham retornado ao intervalo de referência.

Alguns trabalhos na literatura empregaram experimentalmente a estreptomicina ou a diidroestreptomicina em bovinos (GIRIO, T. M. S. et al. 2005; LUVEZUTI, T.M., et al. 2013) e em hamster (SANTOS, G.O., et al. 2001), sendo que os resultados obtidos mostraram que esses antibióticos podem controlar a leptospiremia e leptospirúria nestes animais, por meio de dose única, quando aplicada na concentração de 25 mg/kg. Entretanto, é importante ressaltar que nenhum trabalho em cães foi encontrado na literatura para ser exemplificado aqui.

Isso posto, o Agrosil 6 milhões foi a medicação de escolha para o primeiro caso clínico aqui relatado, visto que possui em sua composição básica farmacológica a Benzilpenicilina Benzatina (1.000.000 UI) associada à Benzilpenicilina procaína (4.000.000 UI) e Benzilpenicilina potássica (1.000.000 UI), além de conter também a Estreptomicina 2 g. As três formas de benzilpenicilinas mencionadas são diferentes formulações da penicilina G e cada uma dessas formulações possui características farmacocinéticas específicas de administração e duração de ação. Por exemplo, a B. potássica é a forma padrão de penicilina G, que é a única a ser permitida a administração por via intravenosa e tem ação terapêutica de meia vida por 30-40 min e é eliminada totalmente em cerca de 4 horas, por sua vez, a B. procaína é uma formulação de penicilina G combinada com procaína, um anestésico local, sendo ela administrada por via intramuscular. A presença da procaína na formulação ajuda a retardar a absorção da penicilina, prolongando assim sua ação no corpo, que se mantém por quatro a seis horas. Já a B. benzatina é uma formulação de penicilina G combinada com benzatina, um derivado da benzilpenicilina e é considerada de depósito por apresentar o maior tempo de latência (oito horas) entre elas. Tais níveis terapêuticos prolongados permite que uma única injeção proporcione uma ação antibacteriana por um período de tempo que pode variar de três a trinta dias (DECK, D.H., et al. 2014). Ainda segundo o autor, as penicilinas distribuem-se amplamente pelos vários tecidos do organismo, apresentando níveis mais elevados nos rins, e em menores concentrações no fígado, pele e intestinos, sendo eliminadas pelos rins, 90% por secreção tubular e 10% por filtração glomerular. As penicilinas possuem aspecto de ação natural e de curta ação atuando principalmente sobre gram-positivos, fazendo delas o fármaco de escolha para combater as espiroquetas. Ressalta também que em pacientes doentes renais, a dose deve ser ajustada sendo necessário um reajuste de cerca de 25 a 33% da dosagem padrão.

No presente documento, o primeiro relato de caso foi inicialmente tratado com penicilina G associado à estreptomicina (Agrosil 6 milhões) e somente após a confirmação do diagnóstico da leptospirose o paciente foi tratado, o que vai contra o que diz o consenso de 2010

e outras literaturas atuais os quais recomendam iniciar o tratamento o quanto antes, mesmo sem resultados de exames confirmatórios (SYKES J.E., et al. 2011; HAGIWARA, M., et al. 2015). Provavelmente este atraso ocorreu devido, primeiramente, à demora em se suspeitar da doença e, mesmo após a suspeita ter sido levantada houve um atraso de dois dias do início do tratamento até que o diagnóstico fosse confirmado, e isso aconteceu pelo fato do paciente ter níveis azotêmicos altos, o que também desaconselha o seu uso. Assim, o fármaco foi administrado mediante confirmação do diagnóstico e ainda foi realizado pela via intramuscular (IM) na dose reduzida de 12 mg/kg (tendo como base a estreptomicina) a cada 8 horas por três dias seguidos. Como relatado, a estreptomicina seria contraindicada em nefropatas, entretanto o Agrosil 6 milhões era a única medicação à base de Penicilina G disponível no hospital, assim sendo a dose da estreptomicina foi calculada para menos da metade da dose indicada que seria de 25 mg/kg. Entretanto, o problema é que com a redução da dosagem do aminoglicosídeo houve também a redução da dose de penicilina G realizada (45.000 UI) ao invés de 250.000 a 400.000 UI recomendado para os 10 kg peso corporal do paciente e, após este período de três dias, foi realizada a troca de antibioticoterapia para a doxicilina na dose de 10 mg/kg BID por 15 dias.

Por sua vez, a doxiciclina utilizada por 15 dias corrobora com o que também é indicado pelo consenso que, para o tratamento do estado renal portador, a droga deve ser administrada por 10 dias via oral, podendo essa ser reajustada conforme a necessidade. As tetraciclina são antibióticos bacteriostáticos de largo espectro e que inibem a síntese proteica bacteriana e, por serem de largo espectro, atuam nas bactérias gram positivas e gram negativas, além de anaeróbicas e aeróbicas. Por serem fármacos dose dependente, (DECK, D. H., et al. 2014) optou-se por não utilizar a dosagem de 5 mg/kg e sim 10 mg/kg. Já os β -lactâmicos, classe das penicilinas, atuam como bactericidas por inibir a síntese da parede bacteriana e também são classificados como de amplo espectro. Por essa classe de fármacos ter ação bactericida lenta é classificada como tempo dependente e foi mantido a cada 8 horas.

Tradicionalmente antibioticoterapia de escolha para o tratamento da leptospirose em humanos e cães inclui doxiciclina oral para infecções iniciais ou penicilina G intravenosa, um estudo prospectivo, aberto e randomizado que ocorreu na Tailândia e que foi conduzido por mais de um ano, sendo ele baseado em um total de 173 pessoas com leptospirose grave e revelou que a ceftriaxona intravenosa, se mostrou igualmente eficazes para doença grave em humanos (PANAPHUT, T., et al. 2003). O consenso americano de veterinária de 2010, relatou o mesmo artigo, mas não manifestou o uso dessa cefalosporina de 3ª geração, pertencente à família dos

beta-lactâmicos, em medicina veterinária e artigos sobre o assunto não foi encontrado na literatura.

Em contra partida, outro estudo realizado em 2015, alegou não ser possível concluir que a doxiciclina seja o tratamento de escolha da leptospirose canina. O estudo analisou doze artigos, uma revisão sistemática e meta-análise, publicados entre 1996 e 2010, que tenham avaliado a eficácia e efeitos colaterais de qualquer antibiótico em pacientes com leptospirose. Tal estudo teve como objetivo testar três hipóteses: tratamentos da leptospirose canina com antibióticos são mais efetivos do que o placebo; o tratamento da leptospirose canina com antibióticos não promove efeitos colaterais indesejáveis; a droga de escolha para o tratamento da leptospirose canina é a doxiciclina. Concluiu-se que, na literatura revisada, não havia qualquer investigação que compare a eficácia da doxiciclina com outras classes de antibióticos ou placebo em cães e, além disso, não havia evidências científicas que os tratamentos da leptospirose canina com antibióticos são mais efetivos do que o placebo, assim como não foram identificados estudos confiáveis que permitam afirmar que tais tratamentos não causem efeitos colaterais indesejáveis. Portanto não foi possível concluir que a doxiciclina seja o tratamento de escolha para o tratamento da leptospirose canina (MARIANI, O. M., et al. 2015).

Em outra revisão bibliográfica datada de 2021, foi relatada a eficácia do uso de três antibióticos sendo eles a doxicilina, penicilina G e ceftriaxona no tratamento das diferentes formas de leptospirose humana, mas o presente estudo ainda alertou que as recomendações atuais para escolhas de antibióticos são limitadas pela falta de outros ensaios clínicos randomizados e pela presença de evidências conflitantes (LIMA, A. S., et al. 2021).

Em resumo, sobre o tratamento a ser seguido, o consenso de 2010 salienta que o papel da terapia antimicrobiana no tratamento da leptospirose humana e animal ainda tem sido controverso, necessitando de maior aprofundamento na área.

4. CONCLUSÃO

Embora a icterícia e a IRA sejam comuns a uma variedade de outras doenças, sua ocorrência simultânea na ausência de esplenomegalia ainda é altamente indicativa de leptospirose, pois como relatado nesse documento, no cão ao contrário do que ocorre em muitas

outras espécies, a doença definitivamente não se comporta como um distúrbio hemolítico. Entretanto, a partir dos achados de cães positivos para leptospirose tendo eles apenas alterações de funções renais, a doença deve ser investigada e entrar no quadro de diagnóstico diferencial.

A partir do presente relato, conclui-se que a leptospirose induziu alteração renais graves, sem alterações hepáticas significativas em ambos os casos, e que o diagnóstico tardio aconteceu devido a presunção dos profissionais em esperar características, quase que patognomônicas, de lesão hepato-nefroticas. Enquanto os profissionais médicos veterinários continuarem a não colocar a leptospirose dentre os prováveis diagnósticos diferenciais em quadros de IRA, os pacientes terão menor sobrevida e, nos cães que sobreviverem à infecção, a função renal pode não retornar à normalidade. Além destes graves riscos a saúde animal, há ainda o agravante do risco a saúde pública, pelo fato da Leptospirose se tratar de uma grave zoonose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DECK, D.H. et al. Antibióticos betalactâmicos. In: KATZUNG, B. G., et al. 2014. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. São Paulo: AMGH, 2014. p. 790-797.

ADRIANA, C., et al. Canine leptospirosis in asymptomatic populations from the Southwest Region of São Paulo State, Brazil. **raz J Vet Res Anim Sci**. 2020;57(4):e167893<https://doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2020.167893>

BAL, A.E., et al. Detection of leptospires in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. **J Clin Microbiol**. 1994; 32(8):1894-988

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Leptospirose: diagnóstico e manejo clínico**. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf. Acesso em: 22 out. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. **Leptospirose**. 5. ed. rev. e atual. Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 1.126 p. :. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf. Acesso em: 22 out. 2023.

CARUGATTI, A. **Leptospirosis. Enfermedades infecciosas de los caninos e felinos**. In: Gómez N, Guida N, editors. Buenos Aires: Inter-Médica; 2010. p. 66-153.

COLLANTES, T.M., et al. Detection of pathogenic leptospires and analysis of factors and clinical signs associated with canine leptospirosis. **Philippine Journal of Veterinary and Animal Sciences**, 2016 42, 41-89.

DE BRITO, T., et al. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of the liver and kidney in human leptospirosis. **Virchows Arch** . 2006;448:576–583

GIRIO, T. M. et al. **Uso de estreptomicina na eliminação da leptospirúria em touros (bos taurus indicus) naturalmente infectados pelo sorovar hardjo**. Arquivos do Instituto Biológico, 2005, v. 72, p. 161-170.

GOLDSTEIN, R.E., et al. Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. **J Vet Intern Med.** 2006;20:489-494.

GREENLEE, J.J., et al. Experimental canine leptospirosis caused by *Leptospira interrogans* serovars pomona and bratislava. **Am J Vet Res.** 2005;66:1816–1822

GREENE, C. E , et al. Leptospirosis. In: Greene CE, editor. **Infectious diseases of the dog and cat.** 4 ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2012. p. 431-46

HAGIWARA, M. K, et al. Leptospirose. In: JERICÓ, M.M., et al. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** Rio de janeiro; Roca, 2015. p. 877-888

HARTMANN. K. et al. *Leptospira* Species Infection in Cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 2013, v.15, n. 7, p.576-581.

HENNEMANN, C.R., et al. Atividade da gama glutamil transferase urinária, dosagens séricas de uréia e creatinina como meios diagnósticos auxiliares na nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeo em cães. **Cien Rural**, 1997; 27:237–244.

JEREMIAS, M.C. **Prevalência de cães com anticorpos anti-*Leptospira spp* dentre os pacientes renais atendidos no hospital veterinário da famev-ufu.** Universidade federal de uberlândia, 2018.

JUNG, K., et al. *Urinary Enzymes in Clinical and Experimental Medicine.* 1. ed. Berlin: **Springer-Verlag**, 1992. 326p.

KNÖPFLER S., et al. Evaluation of clinical, laboratory, imaging findings and outcome in 99 dogs with leptospirosis. **Journal of Small Animal Practice**, 2017, 58, 582-8.

KOHN B, Steinicke K, Arndt G, et al. Pulmonary abnormalities in dogs with leptospirosis. **J Vet Intern Med.** 2010;24:1277–1282.

LIMA, A. S., et al. Estudo comparativo dos efeitos dos antibióticos penicilina G, doxiciclina e ceftriaxona em tratamento das diferentes formas de leptospirose. **Brazilian Journal of Health Review**, 2021, Curitiba, v.4, n.5, p.20291-20305. DOI:10.34119/bjhrv4n5-145

LUVEZUTI, T.M., et al. **Infecção por leptospira em touros (bos taurus indicus): comparação da eficiência de dois produtos à base de estreptomicina na eliminação da leptospirúria causado pelo sorovar hardjo.** Tese (Doutorado em Medicina Veterinária Preventiva) – Universidade Estadual Paulista - Unesp Câmpus De Jaboticabal. 2013.

MARIANI, O. M., et al. **Tratamento da leptospirose canina: uma revisão sistemática.** Universidade de Franca - UNIFRAN, Franca, São Paulo. *Investigação*, 14(6):31-37, 2015

MASTRORILLI C, et al. Clinicopathologic features and outcome predictors of *Leptospira interrogans Australis* serogroup infection in dogs: a retrospective study of 20 cases (2001-2004). **J Vet Intern Med.** 2007; 21(1):3-10.

MELO, D. A. Evaluation of renal enzymuria and cellular excretion as an marker of acute nephrotoxicity due to an overdose of paracetamol in Wistar rats, **Clinica Chimica Acta**, 2006, v.373, p.88-91.

Miller M.D., et al. Sensitivity and specificity of the microscopic agglutination test for the diagnosis of leptospirosis in dogs. **J Vet Intern Med** 2008;22:787

MINKE J.M., et al. Onset and duration of protective immunity against clinical disease and renal carriage in dogs provided by a bi-valent inactivated leptospirosis vaccine. **Vet Microbiol.** 2009;137:137–145.

MURPHY, K. Leptospirosis in dogs and cats: new challenges from an old bactéria. **In Practice**, 2018, v. 40, p. 218-229. DOI: 10.1136/inp.k2926.

NELSON, R. W.; COUTO, C.G. Doenças Bacterianas Polissistêmicas. **Medicina Interna de Pequenos Animais.** 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier: 2015.

PANAPHUT, T., et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis. **Clin Infect Dis.** 2003 Jun 15; 36(12): 1507-13. Doi: 10.1086/375226. Epub 2003 Jun 6. PMID: 12802748.

PINTO, P.S., et al. A systematic review of leptospirosis on dogs, pigs, and horses in Latin America. **Trop Anim Health Prod.** 2017;49(2):231-8

RAJEEV S, et al. Detection of asymptomatic renal *Leptospira* infection in abattoir slaughtered cattle in southeastern Georgia, United States. **SAGE Open Med.** 2014; 2:2050312114544696. [DOI: <https://dx.doi.org/10.1177/2050312114544696>].

ROMERO, E.C, et al. Human leptospirosis: a twenty-nine-year serological study in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 2003; 45(5):245-248

SANTOS, G.O., et al. **Emprego do ceftiofur sódico ou da estreptomicina para a terapia da leptospirose em hamsters experimentalmente infectados com o sorovar pomona.** Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Arquivos do Instituto Biológico, São Paulo, v.68, n.1, p.1-8, jan./jun., 2001.

SCHULLER, S. **Leptospirosis.** In: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat (eds. by Ettinger D & Feldman E), 2017, pp. 2335-43. Elsevier, Missouri, USA.

SCHULLER, S., et al. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. **J Small Anim Pract** . 2015;56:159–179.

SOUZA, S.N. **Aplicação dos exames complementares no diagnóstico da insuficiência renal crônica em cães. [Dissertação]** Goiânia: Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia; 2011.

STOKES, J.E., FORRESTER, S.D. New and unusual causes of acute renal failure in dogs and cats. **Vet Clin Small Anim.** 2004; 909-22.

SUPUTTAMONGKOL Y, et al. Strategies for diagnosis and treatment of suspected leptospirosis: A cost-benefit analysis. **PLoS Negl Trop Dis.** 2010;4:e610

SYKES, J, E. Leptospirose. In: SYKES, JANE E. **Canine and Feline Infectious Diseases.** St. Louis, Missouri; Saunders, 2014. p. 474-486

SYKES, J.E. et al. 2010 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Leptospirosis: Diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, 2011, Davis, v. 25,n. 1, p.1–13.

TOCHETTO, C. et al. Aspectos anatomopatológicos da leptospirose em cães: 53 casos (1965-2011). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 2012 v. 32, p. 430-443.

VAN DE MAELE, I, et al. Leptospirosis in dogs: a review with emphasis on clinical aspects. **Vet Rec.** 2008 Oct; 163(14):409-13.

ZARAGOZA C., et al. Characterization of renal damage in canine leptospirosis by sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) and Western blotting of the urinary proteins. **J Comp Pathol.** 2003;129:169–178.

YASUDA, P. H., et al. Variação sazonal na prevalência de leptospirose em cães de rua na cidade de São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, 1980, v. 14, p. 589-596.