

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE SAÚDE E TECNOLOGIA RURAL  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CÂMPUS DE PATOS-PB

ANANDA RAMOS DE SOUZA

**ALTERAÇÕES CLÍNICO-PATOLÓGICAS E LABORATORIAIS EM CÃES COM  
LEPTOSPIROSE: REVISÃO DE LITERATURA**

PATOS - PB

2019

ANANDA RAMOS DE SOUZA

**ALTERAÇÕES CLÍNICO-PATOLÓGICAS E LABORATORIAIS EM CÃES COM  
LEPTOSPIROSE: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
como requisito parcial para obtenção do título  
de Médico Veterinário pela Universidade  
Federal de Campina Grande.

Profa. Dra. Rosangela Maria Nunes da Silva

Orientadora

PATOS – PB

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO CSRT DA UFCG

S725a Souza, Ananda Ramos de

Alterações clínico-patológicas e laboratoriais em cães com leptospirose: revisão de literatura / Ananda Ramos de Souza . – Patos, 2019.  
40f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Saúde e Tecnologia Rural, 2019.

"Orientação: Profa. Dra. Rosangela Maria Nunes da Silva."

Referências.

1. Creatinina. 2. Enfermidade infectocontagiosa. 4. Icterícia.
5. Leptospira. 6. Sorologia. I. Título.

CDU 616:619

ANANDA RAMOS DE SOUZA

**ALTERAÇÕES CLÍNICO-PATOLÓGICAS E LABORATORIAIS EM CÃES COM  
LEPTOSPIROSE: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado  
como requisito parcial para obtenção do título  
de Médico Veterinário pela Universidade  
Federal de Campina Grande.

APROVADO EM 28/JUNHO/2019

EXAMINADORES:

---

Profa. Dra. Rosangela Maria Nunes da Silva

---

Prof. Dr. Severino Silvano dos Santos Higino

---

MV. Msc. Aline de Sousa Alves

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à Deus, que durante toda minha trajetória esteve presente, aos meus pais Joana Darc e Milton, minhas avós Maria da Glória e Solange, meu avô João Bosco e minha filha de quatro patas Tatá. Tudo para e por vocês, que sempre acreditaram nos meus sonhos, me incentivando e motivando em todas as fases da minha vida. Essa vitória é nossa!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo milagre da vida, pelas bênçãos imensuráveis que recebo dia após dia. Pela proteção, cuidado, amparo e pelo amor incondicional.

Agradeço à minha família. Minha mãe Joana Darc, meu pai Milton Ferreira, minhas avós Maria da Glória e Solange Ribeiro e meu avô João Bosco, as pessoas mais importantes da minha vida, sem as quais não poderia ter chegado aqui. Essa vitória e todas as outras da minha vida são para e por vocês. Meu muito obrigado ao meu tio Ronivaldo e tia Roseny por terem me ajudado quando eu mais precisei, sem medir esforços e com a maior boa vontade do mundo. Minha gratidão eterna a Sandra Maria e Ana Clyvia por sempre estarem do meu lado e me apoiando em todas as situações. Agradeço a todos os familiares, que torceram por mim e sempre me incentivaram a seguir adiante.

Agradeço Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e a todos os professores que participaram da minha formação acadêmica, cada qual com seu jeito singular. Em especial, sou grata à minha orientadora Profa. Dra. Rosângela Maria pelo acolhimento, pelos conselhos, pelas palavras de conforto quando mais precisei, pelas ideias e principalmente, pelo desprendimento e amor em ensinar e aprender cada dia mais. Obrigada por ter me aceitado como sua “desorientadinha”! Agradeço a banca examinadora (Prof. Dr. Silvano, Mv. Msc. Aline Sousa e Profa. Dra. Carolina Américo), por gentilmente aceitarem o convite de avaliação deste trabalho. A todos que contribuíram e acreditaram neste projeto, meus sinceros agradecimentos.

Agradeço à Mv. Msc. Rosileide Carneiro e Prof. Dr. Almir Pereira por todos os estágios concedidos no Hospital Veterinário Prof. Ivon Macêdo Tabosa e a todos os residentes da Clínica Médica de Pequenos Animais por todos os ensinamentos, paciência e dedicação com os estagiários e animais, mesmo diante de todas as dificuldades enfrentadas. Meu muito obrigado em especial à Ariana Tavares, Taynara Sombra, Aline Vieira, Ermano Oliveira, Samara Tereza e Thays Paolla. Vocês são excelentes profissionais e pessoas admiráveis! Não menos importante, minha sincera gratidão à todos os funcionários que trabalham diariamente para que o hospital funcione da melhor forma possível.

Agradeço aos meus amigos/irmãos conquistados na faculdade Thiago Feitosa, Jôvanna Karine (e meu príncipe Heitor), Lumara Oliveira, Thays Morais, João Alves, Felipe Linconln, Jailson Silva, Débora Vitória e Valéria Jânie. O convívio com vocês deixou o curso muito mais leve e divertido. Obrigada por estarem sempre do meu lado, me aturarem nos dias ruins e por serem Os Cabaneiros. Minha gratidão à Sarah Brasil, Maria do Bom, Vanessa

Sobreiro, Yury Carantino, Gleydson Torres, Gilberto Nóbrega e Érica Carvalho por todos os momentos vividos. Espero que nossa amizade perdure além da faculdade!

Agradeço à Alex Wagner, por ter sido minha base e apoio nos dias bons e ruins, independente do meu humor oscilante. Sem você do meu lado, sem dúvida nenhuma, não estaria concluindo essa etapa. Você foi e é essencial na minha vida. Obrigada também por ter me emprestado sua família nesse tempo (Rivanélia Cardoso, Herson Cardoso, Karlla Cardoso e todos os outros que moram no meu coração). Nunca vou conseguir expressar em palavras minha gratidão, então, apenas oro para que Deus abençoe e cuide de todos vocês.

Agradeço à Aline Ferreira e Érico Luiz, meu pais aqui da Paraíba, por todo amor e paciência prestados à mim. Vocês não tem noção do quanto são importantes e prezo pela saúde e vida dos dois. Incluindo, agradeço à PetBem por todos os estágios e por sempre me acolherem de forma tão familiar.

Agradeço à minha cadela/filha Tatá Maria por ser sempre, literalmente, minha companheira em todos os momentos. Gostaria que todas as pessoas do mundo pudessem entender e sentir esse amor incondicional pelos animais. Muitas pessoas dizem que ela foi sortuda por eu tê-la resgatado da rua, mas mal sabem que foi ela quem me salvou do mundo. In Memoriam à Pietra e Pedra, meus eternos amores.

Por fim, e não menos importante, agradeço à Patos-PB, minha morada do Sol, por todo acolhimento e recepção desde sempre. Eu amo essa cidade!

*“Seja a mudança que você deseja ver no mundo”*

*Mahatma Gandhi*

## RESUMO

**SOUZA, ANANDA RAMOS. Alterações clínico-patológicas e laboratoriais em cães com leptospirose: revisão de literatura. UFCG, 2019. 40p.** (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária).

A leptospirose é uma enfermidade infectocontagiosa de ampla distribuição mundial ocasionada pela espiroqueta *Leptospira* a qual pode acometer o homem, animais silvestres, domésticos e roedores. Objetivou-se com o trabalho, através de revisão literária, compreender as alterações renais e hepáticas provocadas pela leptospirose em cães correlacionando-as aos valores obtidos na bioquímica sérica, urinálise e sorologia; e, assim, obtenção do diagnóstico definitivo da enfermidade. Áreas com saneamento precário, infraestruturas inapropriadas, dizimação de florestas, clima tropical e elevados índices pluviométricos constituem fatores que proporcionam maior prevalência da doença. O rato é o principal disseminador da *Leptospira* no ambiente, eliminando-a por um período intermitente. Pode ser transmitida diretamente através do contato com a urina, contato venéreo, mordedura ou ingestão de tecidos infectados, bem como na forma indireta por exposição à água e solo. A infecção caracteriza-se por um período de leptospiremia e outro de leptospirúria, ressaltando-se que o agente induz a diversos sinais clínicos inespecíficos. Icterícia, desidratação, petéquias, febre e manifestações clínicas associadas a síndrome urêmica são alguns dos sinais observados. Afeta principalmente os rins e fígado, resultando em insuficiência aguda ou crônica, de acordo com a infecção pelo sorovar infectante. Concentrações elevadas de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT), bilirrubina, ureia, creatinina e fósforo são indicadores comuns para o auxílio diagnóstico da leptospirose em cães; baixas concentrações de albumina, proteínas plasmáticas, glicose, sódio e cálcio também representam relevância no auxílio diagnóstico. Através da urinálise, registros da presença de bilirrubina, cilindros granulosos, eritrócitos, glicose e proteína representam achados importantes que associados à sorologia por teste de aglutinação microscópica (MAT) constituem o diagnóstico da enfermidade supracitada. Diante do exposto, é importante incluir a infecção por *Leptospira* como diagnóstico diferencial em animais que apresentem manifestações de alterações hepáticas e renais.

**Palavras-chave:** creatinina, enfermidade infectocontagiosa, icterícia, leptospira, sorologia

## ABSTRACT

**SOUZA, ANANDA RAMOS. Clinical and pathological and laboratory findings in dogs with leptospirosis: a literature review. UFCG, 2019. 40p.** (Course Completion Work in Veterinary Medicine).

Leptospirosis is an infectious disease of worldwide distribution caused by the spirochete *Leptospira* which can affect humans, wildlife, domestic animals and rodents. The objective of the work, by literature review, understand the renal and hepatic alterations due to leptospirosis in dogs correlating the values obtained from the serum biochemistry, urinalysis and serology; and thus obtaining the definitive diagnosis of the disease. Areas with poor sanitation, inappropriate infrastructure, decimation of forests, tropical climate and high rainfall are factors that provide greater prevalence of the disease. The mouse is the primary spreader *Leptospira* in the environment by eliminating the intermittent period. It can be directly transmitted through contact with the urine, venereum contact, biting or eating infected tissues, as well as indirectly by exposure to water and soil. The infection is characterized by a period of leptospiremia and other leptospiuria, highlighting that the agent induces many nonspecific clinical signs. Jaundice, dehydration, petechiae, fever and clinical manifestations associated with uremic syndrome are some of the observed signals. It mainly affects the kidney and liver, resulting in acute or chronic failure, according to the infecting serotype infection. High concentrations of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transferase (GGT), bilirubin, urea, creatinine, and phosphorus are common indicators to aid the diagnosis of leptospirosis in dogs; low concentrations of albumin, plasma proteins, glucose, sodium and calcium also represent important for the diagnosis. By urinalysis, records the presence of bilirubin, granular casts, erythrocytes, glucose and protein are important findings that associated with serological microscopic agglutination test (MAT) are the above diagnosis of disease. Given the above, it is important to include *Leptospira* infection in the differential diagnosis in animals showing signs of liver and kidney changes. glucose and protein are important findings that associated with serological microscopic agglutination test (MAT) are the above diagnosis of disease. Given the above, it is important to include *Leptospira* infection in the differential diagnosis in animals showing signs of liver and kidney changes. glucose and protein are important findings that associated with serological microscopic agglutination test (MAT) are the above diagnosis of disease. Given the above, it is important to include *Leptospira* infection in the differential diagnosis in animals showing signs of liver and kidney changes.

**Key-words:** creatinine, infectious disease, jaundice, leptospira, serology

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1-</b> Anatomia topográfica do rim direito e esquerdo.....	23
<b>Figura 2-</b> Estrutura do néfron.....	24
<b>Figura 3-</b> Metabolismo normal da bilirrubina.....	31
<b>Figura 4-</b> Reações do Teste de Aglutinação Microscópica.....	35

## LISTA DE QUADROS

	Pág.
<b>Quadro 1</b> - Valores de referência de bioquímica sérica para cães.....	27
<b>Quadro 2</b> - Valores de referência de urinálise para cães.....	33

## SUMÁRIO

	Pág
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
2.1 LEPTOSPIROSE CANINA.....	15
2.1.1 Agente etiológico.....	15
2.1.2 Epidemiologia .....	16
2.1.3 Patogenia.....	18
2.1.4 Sinais clínicos .....	19
2.1.5 Diagnóstico.....	20
2.1.7 Diagnósticos diferenciais.....	21
2.1.6 Tratamento .....	21
2.1.8 Prevenção .....	22
2.2 MORFOFISIOLOGIA DO SISTEMA RENAL.....	23
2.3 MORFOFISIOLOGIA DO SISTEMA HEPÁTICO.....	25
2.4 ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS E LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DA LEPTOSPIROSE CANINA.....	26
2.4.1 Aspectos bioquímicos .....	26
2.4.2 Aspectos urinários .....	32
2.4.3 Aspectos sorológicos.....	34
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>37</b>
REFERÊNCIAS .....	38

## 1 INTRODUÇÃO

2  
3 A escassez de abastecimento de água, tratamento e limpeza de esgotos e destinação  
4 correta de lixo associada à precariedade de infraestrutura e saneamento básico proporcionam  
5 para a população uma realidade anti-higiênica, favorecendo o aparecimento de agentes  
6 patogênicos. A leptospirose está entre essas doenças, visto que os fatores referenciados  
7 possibilitam a exposição de cães à ratos, contribuindo para o aumento dos índices de  
8 leptospirose canina e importância para a saúde pública.

9 A leptospirose é uma zoonose infectocontagiosa de ampla distribuição mundial, com  
10 maior prevalência em países de clima tropical e subtropical, e registrada durante todo o ano,  
11 principalmente nos meses de maior índice pluviométrico, ocasionando surtos.

12 A referida zoonose acomete várias espécies de mamíferos, sejam animais domésticos,  
13 selvagens ou seres humanos, o que contribui para a disseminação do microrganismo na  
14 natureza.

15 O rato é o reservatório de manutenção do agente, ou seja, o principal disseminador da  
16 bactéria no ambiente, uma vez que elimina o microrganismo na urina através de um período  
17 intermitente. Os cães se infectam diretamente através do contato com a urina infectada,  
18 ingestão de tecidos contaminados, feridas por mordeduras ou contato venéreo, como também  
19 podem se infectar indiretamente, através de água, solos e alimentos contaminados.

20 A sintomatologia da doença não é específica, porém os rins e fígado são os principais  
21 órgãos acometidos. Icterícia, desidratação, petéquias, febre, e manifestações clínicas  
22 associadas a síndrome urêmica são alguns dos sinais observados. O diagnóstico laboratorial  
23 baseia-se na identificação do microrganismo, sorologias específicas, bioquímica e urinálise,  
24 além de métodos moleculares.

25 Diante do contexto, observa-se que a escassez e/ou ausência de saneamento básico,  
26 manejo inadequado que favoreça o contato dos animais à fluidos contaminados, dizimação  
27 das florestas favorecendo a imigração de ratos para áreas urbanas e dificuldade de diagnóstico  
28 precoce, são causas que deverão ser seriamente analisadas no intuito de prevenir doenças.  
29 Assim, objetivou-se com o trabalho, através de revisão literária, compreender as alterações  
30 renais e hepáticas provocadas na leptospirose em cães correlacionando-as aos valores obtidos  
31 na bioquímica sérica, urinálise e sorologia; e, assim, obtenção do diagnóstico definitivo da  
32 enfermidade.

## 34 2 REVISÃO DE LITERATURA

35

### 36 2.1 LEPTOSPIROSE CANINA

37

38 A leptospirose é uma zoonose endêmica que acomete todos os mamíferos, sendo  
39 assim, proporcionando a disseminação das leptospiras no meio ambiente, dificultando o  
40 controle e facilitando o acometimento dos animais expostos.

41

#### 42 2.1.1 Agente etiológico

43

44 As leptospiras são espiroquetas filamentosas de 0,1  $\mu\text{m}$  a 0,2  $\mu\text{m}$  de largura por 6  $\mu\text{m}$  a  
45 12  $\mu\text{m}$  de comprimento. Hagiwara, Miotto e Kogika (2015) afirmaram que são bactérias finas,  
46 flexíveis, espiraladas e com extremidades em ganchos. São pertencentes à família  
47 *Leptospiraceae*, ordem *Spirochaetales*, gênero *Leptospira* e apresentam motilidade com  
48 movimentos de torção e flexão simultaneamente, e movimentos rotatórios ao redor do eixo  
49 longitudinal (NELSON; COUTO, 2015; QUINN *et al.*, 2005).

50 De acordo com Gomes (2013), as leptospiras são quimiorganotróficas, fazem  
51 respiração aeróbia e possuem o ácido diaminopimélico como aminoácido presente na camada  
52 de peptidoglicano. São produtoras de catalase e oxidase negativa, utilizam os ácidos graxos  
53 de cadeia longa como fonte de carbono e energia e não metabolizam açúcares.

54 A leptospira possui um cilindro citoplasmático envolto por uma membrana interna que  
55 recobre o filamento axial central, composto de dois flagelos periplasmáticos não sobrepostos  
56 orientados longitudinalmente. O cilindro espiralado interno e o filamento axial são  
57 circundados por uma membrana externa. Essa membrana externa é composta de  
58 lipopolissacarídeos (LPS), múltiplas lipoproteínas antigênicas e proteína transmembrana,  
59 como porinas e secretinas. A composição química dos lipopolissacarídeos varia conforme o  
60 sorovar. A LipL32 é a principal lipoproteína de superfície e tem importância fundamental na  
61 patogenia da infecção (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

62 Conforme descreveu Gomes (2013), as leptospiras possuem a mesma estrutura das  
63 bactérias gram negativas, ou seja, a camada de peptidoglicano, porém, este é aderido a  
64 membrana citoplasmática interna e sobreposto pela membrana externa.

65 As leptospiras sobrevivem em terrenos úmidos, pântanos, córregos, lagos e estábulos  
66 com excesso de detritos e umidade e multiplicam-se bem em temperatura de 10 °C a 34 °C e

67 pH 7,2 a 7,4 (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015). Tais exigências para sobrevivência  
68 explicam a incidência sazonal da leptospirose, durante o período de chuvas, visto que podem  
69 ficar viáveis por até 180 dias na água. São sensíveis ao pH ácido, luz solar direta e a  
70 dissecação (LANGONI, 1999). Conforme Langston e Heuter (2003), as leptospiras são  
71 sensíveis à desidratação, detergentes e desinfetantes a base de iodóforos.

72

### 73 **2.1.2 Epidemiologia**

74

75 Conforme estudos de Nelson e Couto (2015) e Syke (2011), a leptospirose ocorre tanto  
76 em ambientes rurais quanto urbanos em áreas subtropicais do mundo inteiro. Os diagnósticos  
77 dos casos clínicos aumentam no verão e no início do outono, e se tornam maiores nos anos  
78 que apresentam chuvas fortes. Conforme Batista *et al.* (2005) idade superior a um ano, a não  
79 definição de raça e a ocorrência de enchentes são fatores de risco para os casos de  
80 leptospirose canina. De acordo com o Ministério da Saúde (2009) os fatores que ocasionam a  
81 constância de leptospirose podem ser associados ao elevado grau de variação antigênica, à  
82 propensão de sobrevivência no meio ambiente e elevada variedade de animais suscetíveis.

83 Existem dois tipos de hospedeiros: naturais de manutenção e acidentais. Os  
84 hospedeiros naturais de manutenção como o gado, animais silvestres e roedores  
85 peridomiciliares apresentam baixa resposta imunológica e não demonstram sinais de infecção  
86 ou, quando mostram, são mínimos ou imperceptíveis mesmo sendo bastante sensíveis à  
87 infecção, ou seja, pequenos inóculos do agente são capazes de infectar esses indivíduos  
88 (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2013; GOMES, 2013).

89 Conforme descrito por Tochetto (2012), os hospedeiros naturais de manutenção são  
90 importantes para amplificar, muitas vezes, a quantidade de leptospiras excretadas pela urina  
91 (leptospirúria), por um longo tempo ou durante toda a vida, tornando-se os principais  
92 reservatórios da bactéria. Os hospedeiros acidentais, como animais domésticos e o homem  
93 podem entrar em contato com a bactéria excretada pelos hospedeiros de manutenção ou com o  
94 ambiente contaminado e adquirir a infecção.

95 O rato, particularmente a espécie *Rattus norvegicus*, é o principal reservatório da  
96 bactéria no meio urbano. Este, ao se infectar, principalmente com os sorovares do sorogrupo  
97 Icterohaemorrhagiae, abriga o agente permanente e elimina-o de forma intermitente pela urina  
98 (FERNANDES *et al.*, 2013). Contudo, Batista *et al.* (2005) afirmaram que outros animais,

99 como o cão, participam da cadeia de transmissão da patologia e podem expelir leptospiras  
100 através da urina sem apresentar manifestações.

101 De acordo com Hagiwara, Miotto e Kogika (2015) o cão é hospedeiro de manutenção  
102 do sorovar Canicola e hospedeiro acidental do sorovar Icterohaemorrhagiae, Copenhageni,  
103 Grippytyphosa e Pomona (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015). O sorovar Canicola  
104 causa lesão primariamente renal, enquanto que o Icterohaemorrhagiae causa lesão  
105 primariamente hepática (TOCHETTO, 2012).

106 A transmissão direta das leptospiras para o cão acontece por contato com a urina  
107 infectada, contato venéreo, feridas por mordeduras ou ingestão de tecidos infectados. A  
108 transmissão indireta ocorre por exposição à água, solo e alimentos contaminados (GOMES,  
109 2013). As leptospiras podem não ter alta especificidade por hospedeiro, então vários  
110 sorovares podem causar a doença em diferentes espécies (SEARCY, 1998).

111 As variantes sorológicas Icterohaemorrhagiae e Canicola da leptospirose clássica são  
112 incomumente diagnosticadas devido ao uso disseminado dos esquemas de vacinação. Com  
113 isso, infecções por outros sorovares passam a ter maior prevalência em razão da ausência de  
114 proteção cruzada da vacina e ao contato maior com hospedeiros de manutenção não-  
115 domésticos como gambás (*Didelphis virginiana*), guaxinins (*Procyon lotor*) e mão-pelada  
116 (*Procyon cancrivorus*) (BUNCH, 2014). Corroborando com Silva *et al.*, (2017), que realizou  
117 um estudo em 2015 para estimar a prevalência de leptospirose na região semiárida no  
118 Nordeste, utilizando 306 animais e constatou que a frequência média foi de 8,82% de cães  
119 soropositivos, sendo os sorotipos Pomona (44,4%), Bataviae (11,1%), Copenhageni (7,4%),  
120 Australis (7,4%) e Bratislava (7,4%) os mais detectados, seguido de Icterohaemorrhagiae  
121 (3,7%), Autumnalis (3,7%), Tarassovi (3,7%), Grippytyphosa (3,7%), Djasimane (3,7%) e  
122 Canicola (3,7%) como os menos identificados.

123 Azevedo *et al.* (2011) realizaram um estudo em 2008, na Clínica Médica de Pequenos  
124 Animais, do Hospital Veterinário, do Centro de Saúde e Tecnologia Rural (CSTR) no período  
125 de julho a novembro, avaliando sorologicamente todos os animais atendidos com idade maior  
126 ou igual a seis meses. Das 152 amostras de soro submetidas à Soroaglutinação Microscópica  
127 com 24 sorovariedades, 30 foram positivas com título maior ou igual à 100, correspondendo a  
128 uma frequência de 19,74%. Os sorovares predominantes na ordem decrescente foram:  
129 Autumnalis (13,16%), Grippytyphosa (1,97%), Castellonis (1,32%), Icterohaemorrhagie  
130 (1,32%), Australis (0,66%), Hebdomalis (0,66%) e Butembo (0,66%).

131

### 132 2.1.3 Patogenia

133

134 Ao que se refere à patogenia, as leptospiras penetram no hospedeiro através das  
135 membranas mucosas nasais, orais ou conjuntivais íntegras ou da pele com solução de  
136 continuidade. Ao atingir a circulação sanguínea denomina-se o período de leptospiremia, que  
137 pode durar até dez dias, proporcionando a disseminação do agente para vários órgãos,  
138 principalmente parenquimatosos (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

139 Os agentes na corrente sanguínea estimulam a resposta imunológica do hospedeiro,  
140 produzindo anticorpos neutralizantes antileptospiras (IgM) que podem ser observados de sete  
141 a oito dias após a infecção. Ocorre rápida depuração das bactérias da maioria dos tecidos,  
142 exceto rins e câmara anterior do globo ocular, à medida que o título de anticorpos aumenta  
143 (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; QUINN *et al.*, 2005). A produção elevada de  
144 anticorpos específicos é o que depende para a recuperação da infecção (GREENE, 2014).

145 Nelson e Couto (2015) afirmaram que as leptospiras se replicam em vários tecidos dos  
146 hospedeiros que não são imunes ou nos hospedeiros infectados por uma espécie não adaptada,  
147 sendo o fígado e os rins os órgãos de mais elevada quantidade bacteriana nos cães. A  
148 inflamação induzida pelo agente em replicação e a produção de toxinas ocasiona doença  
149 renal, hepática e/ou pulmonar.

150 Segundo Hagiwara, Miotto e Kogika (2015), as leptospiras chegam aos rins via  
151 circulação sanguínea e migram do endotélio para o interstício, ocasionando edema e vasculite.  
152 Posteriormente, o agente é visualizado nos túbulos contorcidos proximais e lúmen dos  
153 túbulos, a partir dos quais serão eliminados pela urina, denominando o período de  
154 leptospirúria. Além dos rins e fígado, o agente penetra no baço, sistema nervoso central, olhos  
155 e sistema genital.

156 As lesões nos órgãos causam danos celulares pelo envolvimento de fatores tóxicos do  
157 agente e pelas citocinas inflamatórias produzidas pelo hospedeiro frente à infecção. Os  
158 lipopolissacarídeos (LPS) das espiroquetas promovem a adesão de neutrófilos e ativação  
159 plaquetária, induzindo intensa resposta inflamatória no hospedeiro (HAGIWARA; MIOTTO;  
160 KOGIKA, 2015).

161

162

163

#### 164 2.1.4 Sinais clínicos

165

166 Os sinais clínicos da leptospirose canina são dependentes da idade, imunidade e  
167 resposta imune do animal, dos fatores externos (ambientais) que afetam a sobrevivência das  
168 bactérias, caráter enzoótico da infecção em determinada área e da virulência do sorotipo  
169 infectante (GREENE, 2014). Para Nelson e Couto (2015), cães de qualquer raça, idade ou  
170 gênero podem desenvolver leptospirose caso não sejam previamente imunizados.

171 Hagiwara, Miotto e Kogika (2015) afirmaram que os casos mais graves se devem a  
172 infecção por sorovares que não estão adaptados aos hospedeiros ou em casos de infecção de  
173 cães mais suscetíveis.

174 Para Morailon *et al.* (2013) a leptospirose canina pode se apresentar de três formas  
175 distintas: “gastroenterite hemorrágica leptospírica”, “icterícia leptospírica” e “nefrite  
176 leptospírica”.

177 Nelson e Couto (2015) e Sherding (2008) relataram que a maioria dos cães infectados  
178 não apresentam sintomas, e quando demonstram, a doença pode ser classificados como  
179 hiperagudos, subagudos ou crônicos. Cães com quadro clínico hiperagudo, normalmente,  
180 apresentam sinais de anorexia, febre, depressão, hiperestesia muscular generalizada,  
181 desidratação, taquipneia, pulso irregular, vômitos e choque. As manifestações clínicas  
182 sugerem a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) associado a sepse. Mucosas  
183 pálidas, taquicardia, petéquias, equimoses, epistaxe e melena podem estar presentes e ocorrem  
184 devido à trombocitopenia, vasculite, alterações dos fatores de coagulação e coagulação  
185 intravascular disseminada. A infecção hiperaguda pode progredir rapidamente para o óbito do  
186 animal, antes de ser detectado doença renal ou hepática. A doença pode causar vasculite,  
187 resultando no surgimento de edema periférico e pleural leve ou efusão peritoneal (SYKES *et*  
188 *al.*, 2011; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; LAPPIN, 2006).

189 A infecção pelo sorovar *Icterohaemorrhagiae* resulta em quadros agudos, geralmente,  
190 e óbitos nas primeiras 48 horas. Os cães que sobrevivem podem desenvolver a síndrome  
191 ictero-hemorrágica caracterizada por prostração, icterícia e hemorragias difusas acometendo,  
192 principalmente, pulmão e sistema gastro-entérico, além de lesões difusas no fígado (LEVETT,  
193 2001).

194 De acordo com Greene (2014), no quadro clínico subagudo é comum observar febre,  
195 depressão e sinais clínicos ou achados do exame físico que condizem com síndromes  
196 hemorrágicas, doença renal, doença hepática ou associação de doença renal e hepática. Nelson  
197 e Couto (2015) relataram que a insuficiência renal oligúrica ou anúrica pode ocorrer.

198 Conjuntivite, panuveíte, rinite, tonsilite, tosse e dispneia podem, eventualmente, estar  
199 presentes na fase subaguda.

200 Hagiwara, Miotto e Kogika (2015) descreveram que a medida em que há  
201 comprometimento renal gradual, demonstrada pela oligúria ou anúria, pode ser observado  
202 também gastrenterite urêmica, necrose da língua e estomatite, ou seja, manifestações clínicas  
203 associadas a síndrome urêmica nos casos agudos. Conforme Ávila *et al.* (2008), em todos os  
204 cães acometidos pela insuficiência renal aguda deve-se suspeitar de leptospirose, com ou sem  
205 acometimento hepático.

206 Nelson e Couto (2015) afirmaram que os cães que sobrevivem à fase hiperaguda e  
207 subaguda desenvolvem as lesões da leptospirose crônica, como nefrite intersticial crônica.  
208 Conforme descrito por Hagiwara, Miotto e Kogika (2015), inapetência crônica, perda de peso,  
209 ascite, icterícia e encefalopatia hepática são sintomas de insuficiência hepática, proveniente da  
210 hepatite ativa crônica ou fibrose hepática crônica. A icterícia indica grave colestase intra-  
211 hepática devido ao processo inflamatório hepático. Essa colestase pode resultar em fezes  
212 hipocólicas.

213 Mesmo a leptospirose canina sendo associada à doença hepática colestática aguda, a  
214 infecção crônica pelo sorovar grippotyphosa causa hepatite crônica (DAY, 2014). Os  
215 sorovares mais patogênicos como Icterohaemorrhagiae, Copenhageni e  
216 Hardjo causam pneumonia intersticial e hemorragia pulmonar com consolidação alveolar.  
217 Síndrome hemorrágica pulmonar associada à leptospirose (SHPL) ocorre esporadicamente, e  
218 tem-se um prognóstico reservado (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

219 A miosite causada pelo sorovar Icterohaemorrhagiae é manifestada por claudicação,  
220 dor e aumento muscular, porém, a gravidade dos sinais generalizados se sobrepõe o dano  
221 muscular (BLOT, 2014). Estomatite, hipertermia, glomerulonefrite (devido à  
222 imunocomplexos circulantes) também são achados clínicos encontrados (MORAILLON, 2013).

223 Os cães que desenvolvem uma resposta imunológica adequada ou que recebem  
224 tratamento, geralmente, sobrevivem. Alguns animais eliminam as bactérias de duas a três  
225 semanas após a exposição ao agente, mesmo sem realizar tratamento, porém, podem  
226 desenvolver hepatite crônica ou doença renal crônica (NELSON; COUTO, 2015).

227

### 228 **2.1.5 Diagnóstico**

229

230 Bioquímica, urinálise e sorologia serão descritos posteriormente.

231 A Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR) é outro meio de diagnóstico que se baseia  
232 na amplificação de fragmentos de ácido desoxirribonucleico (DNA) da *Leptospira* em fluidos  
233 e tecidos biológicos, sendo considerado um método que apresenta alta sensibilidade e  
234 especificidade (ANZAI, 2006). Esta técnica diferencia as leptospirosas patogênicas das  
235 saprofíticas, porém não detecta o sorovar infectante. A PCR detecta infecção precoce,  
236 portadores crônicos e assintomáticos. O sangue com anticoagulante é o material biológico de  
237 escolha para detecção na doença na fase aguda. Os resultados positivos na urina devem ser  
238 analisados juntamente com o histórico do animal e quadro clínico, enquanto que o resultado  
239 negativo não descarta a possibilidade da infecção por leptospira (HAGIWARA; MIOTTO;  
240 KOGIKA, 2015).

241 De acordo com Hagiwara, Miotto e Kogika (2015), para o cultivo bacteriano é  
242 necessário amostra de sangue ou urina antes de iniciar o tratamento com antibiótico e tais  
243 amostras devem ser mantidas, no mínimo, por 28 dias para confirmar o resultado negativo. A  
244 cultura bacteriana é muito utilizada mas com pouco sucesso em virtude do crescimento  
245 fastigioso do agente e pela falta de resistência a ambientes adversos. Na fase de leptospiremia,  
246 o sangue é a amostra de escolha para o isolamento do agente nos primeiros dias de doença. O  
247 sangue pode ser coletado em frasco estéril contendo anticoagulante ou ser semeado  
248 diretamente no meio de transporte. Após a leptospiremia, a urina é a amostra de escolha para  
249 o cultivo e deve ser coletada por cistocentese, para que não haja contaminação secundária  
250 (SYKES *et al.*, 2011).

251

### 252 **2.1.7 Diagnósticos diferenciais**

253

254 Os diagnósticos diferenciais da leptospirose no cão podem ser a anemia hemolítica  
255 imunomediada, toxoplasmose, dirofilariose, hepatite infecciosa canina, bacteremia/sepsis  
256 (ferimentos por mordedura, prostatite, cálculos renais, endocardite, doença dentária),  
257 herpesvírose canina; neoplasia hepática, traumatismo, erliquiose, lúpus eritematoso sistêmico  
258 e neoplasia renal (McDONOUGH, 2008).

259

### 260 **2.1.6 Tratamento**

261

262 A gravidade da infecção, presença de disfunção renal ou hepática e outros fatores  
263 complicantes são fatores dependentes que são levados em consideração para instituir o

264 tratamento adequado. A fluidoterapia deve ser administrada para evitar choque e desidratação.  
265 Os antibióticos inibem a multiplicação do agente e diminuem as complicações da infecção.  
266 Primeiramente se utiliza a penicilina e derivados, uma vez que a droga inibe a leptospiremia e  
267 não é contra-indicado para insuficiência renal. Após o uso, deve-se administrar a doxiciclina  
268 ou os aminoglicosídeos para erradicar o estado de portador da espiroqueta (GREENE, 2014).

269 HAGIWARA, MIOTTO e KOGIKA (2015) afirmaram que a antibioticoterapia deve  
270 ser instituída o quanto antes quando a suspeita for leptospirose, para que iniba a replicação do  
271 agente e reduza as complicações. Como a Penicilina G (25.000 a 40.000 U/Kg; intramuscular,  
272 subcutâneo ou intravascular; a cada 6 a 8h durante 21 dias) e seus derivados não depuram  
273 completamente a leptospira nos rins, recomenda-se Amoxicilina (10 a 20mg/Kg, via oral, a  
274 cada 8h ou 12h por 21 dias) ou Doxiciclina (5mg/Kg, via oral, a cada 12 horas durante três  
275 semanas). O uso precoce da doxiciclina é recomendado para eliminar rapidamente o agente do  
276 tecido renal, assim como os aminoglicosídeos, contudo, este só deve ser utilizado quando os  
277 testes de função renal estiverem nos valores de referência. Deve-se realizar a terapia de  
278 suporte, prescrevendo as drogas necessárias de acordo com a avaliação e sinais clínicos.

279

### 280 **2.1.8 Prevenção**

281

282 A vacinação dos cães para precaver a leptospirose é indispensável, visto que possui as  
283 bactérias inativadas. A imunização diminui a prevalência e a gravidade da leptospirose  
284 canina, porém não evita do animal ser carreador e nem protege contra infecções de outros  
285 sorotipos (GREENE, 2014; SILVA *et al.*, 2006). É recomendável a primovacinação com três  
286 doses em intervalos de 21 dias e repetição anual posteriormente. Em cães expostos à um risco  
287 maior, recomenda-se repetição a cada seis meses (MORAILLON *et al.*, 2013).

288 Como a urina é o meio pelo qual o organismo se propaga, o contato desta com  
289 mucosas lesionadas e íntegras deve ser evitado tanto de animais como de humanos  
290 (GREENE, 2014). Os cães acometidos devem ser separados dos sadios, assim como se deve  
291 higienizar e desinfetar corretamente os locais onde estes animais estavam (HORSCH, 1988).

292 Como medidas profiláticas sanitárias se baseiam em evitar os banhos ou a  
293 permanência em mares, lagos ou rios contaminados, favorecer a eliminação de roedores  
294 dentro de canis; testar sorologicamente os animais não aparentemente infectados e isolá-los;  
295 desinfetar os locais e recolher e destruir os dejetos dos animais doentes (MORAILLON *et*  
296 *al.*, 2013).

297 2.2 MORFOFISIOLOGIA DO SISTEMA RENAL

298

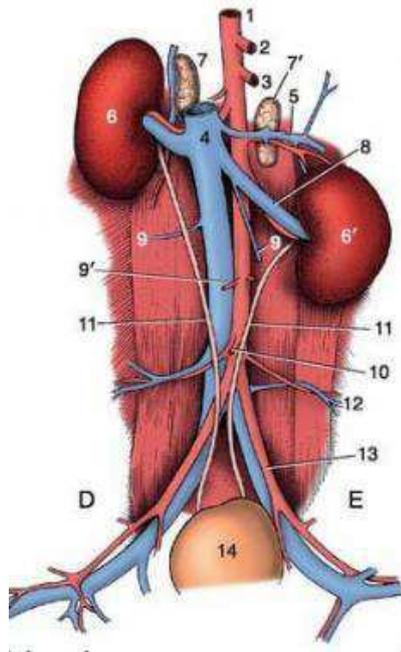
299 Os rins apresentam inúmeras funções para manutenção da homeostase; cita-se então, o  
 300 recebimento de 25% do débito cardíaco, filtração sanguínea, excreção de dejetos metabólicos,  
 301 retenção de substâncias filtradas, produção de hormônios reguladores da pressão arterial e  
 302 síntese de eritrócitos (VERLANDER, 2014).

303 Os rins do cão possuem formato de feijão (Figura 1) e estão anatomicamente  
 304 localizados retroperitonealmente em contato com os músculos sublobares da cavidade  
 305 abdominal. O rim direito encontra-se abaixo da terceira vértebra lombar e o esquerdo, entre a  
 306 segunda e a quarta, contudo, podem ultrapassar uma vértebra caudalmente (DYCE; SACK;  
 307 WENSING, 2010). Estruturalmente, o parênquima renal é encoberto por uma espessa cápsula  
 308 fibrosa externamente, e internamente divide-se em duas regiões: córtex e medula (KÖNIG;  
 309 MAIERL; LIEBICH, 2016).

310

311 **Figura 1** – Anatomia topográfica do rim direito e esquerdo.

312



313

314 1: Aorta ; 2: artéria celíaca ; 3: artéria mesentérica cranial ; 4: veia cava caudal ; 5: vasos  
 315 frenicoabdominais ; 6, 6': rim direito e esquerdo ; 7, 7': glândulas adrenais direita e  
 316 esquerda ; 8: vasos renais esquerdo ; 9: veias ováricas ; 9': artérias ovárias ; 10: artéria  
 317 mesentérica caudal ; 11: ureteres ; 12: vasos ilíacos circunflexos profundos ; 13: vasos  
 318 ilíacos externos ; 14: bexiga urinária.

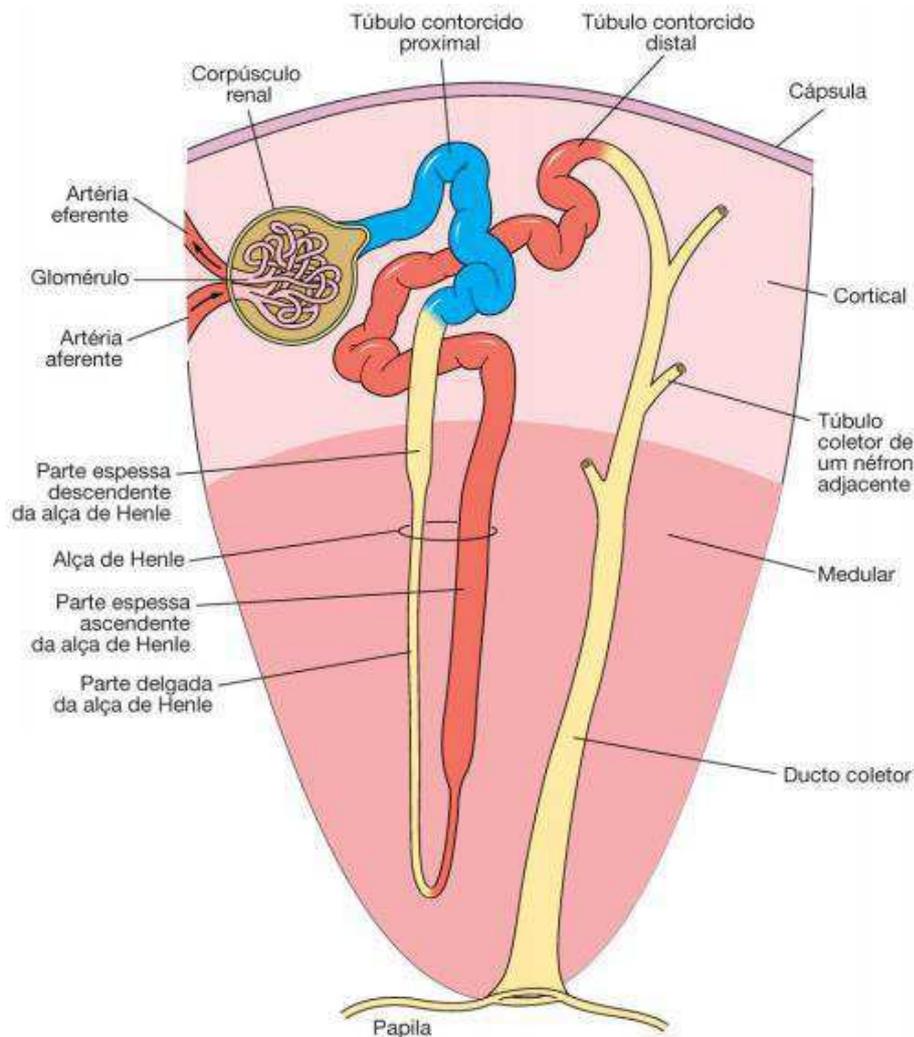
319 Fonte: DYCE; SACK; WENSING, 2010.

320 O suprimento sanguíneo é fornecido pelos ramos da artéria interlobular e o sangue é  
 321 conduzido da arteríola aferente ao glomérulo e da arteríola eferente para fora do glomérulo  
 322 (REECE, 2006b).

323 O parênquima renal é constituído de unidades denominadas néfrons (Figura 2) e  
 324 sistema vascular ímpar, arranjados em meio ao interstício escasso. O néfron é a unidade  
 325 funcional do órgão e é composto pelo glomérulo e cápsula de Bowman, responsáveis pela  
 326 filtração e etapa inicial da produção de urina, como também constituído por túbulos  
 327 contorcidos que se conectam ao ducto coletor com função de filtrar, reabsorver e secretar  
 328 substâncias (CARVALHO, 2015; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

329

330 **Figura 2** – Estrutura do néfron.



331

332

Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013.

333

334

335 O complexo justaglomerular é composto por três estruturas: células justaglomerulares  
336 da arteríola aferente, mácula densa no túbulo distal e células mesangiais. Esse sistema conduz  
337 o fluxo sanguíneo, regulando a pressão (BROWN, 1982).

338 O filtrado glomerular é o líquido produzido pelo glomérulo. Este, é isosmótico ao  
339 sangue e cerca de 99% do volume é recuperado. A urina é formada a medida que o líquido  
340 passa pelas diferentes regiões do túbulo, cada qual com uma capacidade de transporte  
341 especializada (REECE, 2006b; BROWN, 1982).

342 Taxa de filtração glomerular (TFG) é a denominação utilizada pra descrever a  
343 velocidade de filtração do plasma ao passar pelo glomérulo; e sua diminuição indica que a  
344 função tubular está comprometida. A TFG é controlada por fatores que afetam a pressão de  
345 filtração glomerular: pressão hidrostática dos capilares glomerulares, pressão hidrostática da  
346 cápsula de Bowman e pressão oncótica (MOYES; SCHULTE, 2010).

347

### 348 2.3 MORFOFISIOLOGIA DO SISTEMA HEPÁTICO

349

350 O fígado é a maior glândula do corpo e sua função está relacionada à produção de bile  
351 (função exócrina), como também armazenamento e auxílio na filtração de materiais  
352 absorvidos (carboidratos, proteínas e gorduras) no aparelho gastrointestinal. Também tem  
353 função endógena regulando a concentração plasmática de glicose, armazenando glicogênio,  
354 metais e vitaminas, fagocitando partículas estranhas, sintetizando fatores de coagulação,  
355 hematocarese e biotransformação ou detoxificação de produtos endógenos e exógenos  
356 (MORIN, 2008).

357 Conforme descrito por Stinson e Calhoun (1982); Colville (2010); Randall, Burggren e  
358 French (2011) a bile produzida pelas células hepáticas contém ácidos biliares, colesterol e  
359 bilirrubina. É secretada pelos hepatócitos para os canalículos, fluindo para o sistema de ductos  
360 biliares e é indispensável para emulsificar a gordura e neutralizar a acidez do duodeno  
361 proveniente da secreção.

362 A coloração do fígado é vermelho-acastanhado, macio, friável e está localizado  
363 cranialmente ao diafragma e caudalmente com o estômago e massa intestinal. Encontra-se  
364 principalmente no lado direito, mesmo se estendendo por todo plano mediano. O fígado é  
365 dividido macroscopicamente em lobos hepáticos e microscopicamente em lóbulos hepáticos  
366 (COLVILLE, 2010; DYCE, 2010).

367 Sistema porta hepático são vasos sanguíneos que transportam o sangue dos capilares  
368 do intestino para os capilares hepáticos (COLVILLE, 2010). O fígado é amplamente irrigado  
369 pela artéria hepática, proporcionando nutrientes ao órgão, e pela veia porta, que coleta sangue  
370 dos órgãos do abdome como estômago, pâncreas, intestinos e baço (KÖNIG; SÓTONYI;  
371 LIEBICH, 2011).

372 Os componentes estruturais do fígado incluem o parênquima, estroma de tecido  
373 conjuntivo, sinusóides e espaço de disse. O ácino hepático é a unidade funcional que  
374 correlaciona a atividade metabólica, perfusão sanguínea e patologia hepática (ROSS;  
375 PAWLINA, 2008). As células hepáticas predominantes são os hepatócitos. As membranas  
376 sinusoidais livres em ambos lados dos hepatócitos são separadas dos sinusoides por uma  
377 camada de células endoteliais e células de Kupffer (células sinusoidais), que por sua vez  
378 possuem ação eficaz na remoção de endotoxinas e partículas (ROTHUIZEN, 2001).

379

## 380 2.4 ALTERAÇÕES PATOLÓGICAS E LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DA 381 LEPTOSPIROSE CANINA

### 382 **2.4.1 Aspectos bioquímicos**

383

384 A leptospirose ocasiona uma renomegalia leve, ou seja, aumento de volume dos rins.  
385 Isso ocorre devido à insuficiência renal aguda que a doença ocasiona, fazendo com que ocorra  
386 dilatação renal (NELSON; COUTO, 2015).

387 Conforme descrito por Zachary (2013), a destruição celular renal provocada pela  
388 leptospira é oriunda dos movimentos penetrantes da bactéria que lesionam as células  
389 endoteliais, da inflamação aguda ou crônica e das toxinas bacterianas que atuam sobre as  
390 membranas das células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais. Segundo o mesmo autor,  
391 as referidas células são alvos primários devido a interações ligante-receptor ou um gradiente  
392 químico, no caso o ferro, visto que é um elemento necessário para crescimento e replicação  
393 bacteriana.

394 O agente, ao formar biofilmes (fatores de virulência) pode participar do  
395 desenvolvimento de lesão tubular. O edema renal compromete a perfusão sanguínea,  
396 reduzindo a TFG e comprometendo a função renal de forma aguda. Isquemia renal pode ser  
397 observada em decorrência da lesão do endotélio vascular de pequenos vasos (HAGIWARA;  
398 MIOTTO; KOGIKA, 2015).

399           Insuficiência renal aguda é ocasionada devido a uma nefrite intersticial aguda e difusa  
 400 decorrente da presença de leptospiras nos rins, sendo visto macroscopicamente pelo córtex  
 401 pálido ou com inúmeros pontos esbranquiçados. O agente pode ser visualizado no interior dos  
 402 túbulos renais, capilares sinusoides, estando isolado ou em grupos (SERAKIDES, 2011).

403           Conforme Zachary (2013), as leptospiras são liberadas no lúmen urinário quando  
 404 ocorre a destruição das células epiteliais do túbulo proximal (seja por vasculite, isquemia,  
 405 lesão traumática devido à motilidade da bactéria, mediadores inflamatórios ou toxinas  
 406 bacterianas) e disseminam-se no ambiente através da micção, encontrando as superfícies  
 407 apicais das células epiteliais das alça de Henle e posteriormente, pelos mesmos mecanismos,  
 408 ocasionando a destruição das células.

409           Para Searcy (1998) a nefrite é descrita por achados de hiperemia, edema, tumefação  
 410 das células endoteliais e seguidamente, por acúmulo de linfócitos e plasmócitos. Essa  
 411 insuficiência é uma síndrome clínica caracterizada pelo aumento abrupto de creatinina e ureia  
 412 na corrente sanguínea (NELSON; COUTO, 2015).

413           A creatinina é o produto residual da creatina e do fosfato de creatina encontrado no  
 414 músculo, a qual é sintetizada no fígado e pâncreas. O aumento sérico de creatinina em casos  
 415 de leptospirose ocorre por fator renal devido a diminuição da TFG e seu valor é variável a  
 416 medida do comprometimento do órgão (LOPES; BIONDO; SANTOS, 2009; HAGIWARA;  
 417 MIOTTO; KOGIKA, 2015). Ressalta-se que os valores normais de creatinina, conforme  
 418 demonstrado no Quadro 1, não significam que os rins estejam normais, porém, com um  
 419 percentual de 25% dos néfrons funcionando adequadamente (MEUTEN, 2015).

420

421 **Quadro 1** – Valores de referência das bioquímicas séricas para cães.

422

<b>Enzimas</b>	<b>Valores</b>
Creatinina	0,5 a 1,5 mg/dL
Ureia	15 a 40 mg/dL
ALT*	21 a 86 UI/L
AST**	6,2 a 13 UI/L
FA***	20 a 156 UI/L
GGT****	1,2 a 6,4 UI/L
Albumina	2,5 a 4 g/dL
Bilirrubina Direta	0,06 a 0,12 mg/dL

Bilirrubina Indireta	0,01 a 0,49 mg/dL
Bilirrubina Total	0,1 a 0,6 mg/dL
Proteínas Totais	5,7 a 7,7 g/dL
Glicose	60 a 100 mg/dL
Sódio	320 a 355 mg/dL
Cálcio	8 a 12 mg/dL
Fósforo	2,6 a 6,2 mg/dL

423 \*ALT = Alanina Aminotransferase ; \*\*AST = Aspartato Aminotransferase ; \*\*\*FA =  
 424 Fosfatase Alcalina ; \*\*\*\*GGT = Gama Glutamil Transferase.  
 425 Fonte: BUSH, 2004; LOPES; BIONDO; SANTOS, 2007.

426

427 De acordo com Lopes, Biondo e Santos (2009), a ureia é sintetizada no fígado e é um  
 428 produto final do catabolismo proteico. Bush (2004) afirmou que este biomarcador é  
 429 amplamente excretado pelos rins (Quadro 1). A ureia é filtrada pelos glomérulos e  
 430 aproximadamente metade do composto é reabsorvido pelos túbulos, dependendo da  
 431 hidratação do animal e sua taxa de formação de urina. Altas concentrações de ureia nos cães  
 432 acometidos por leptospirose são decorrentes da diminuição da TFG e afuncionamento de  $\frac{3}{4}$  ou  
 433 mais do total de néfrons, conforme descrito por Lopes, Biondo e Santos (2009) e Bush (2004).

434 O fígado acometido por leptospiras apresenta macroscopicamente coloração vermelho-  
 435 escura de consistência firme e com superfície capsular levemente granular com acentuação do  
 436 padrão lobular. Microscopicamente há inflamação portal e intralobular com predominância de  
 437 linfócitos e plasmócitos, seguido de alguns neutrófilos e macrófagos. É frequentemente visto  
 438 necrose de hepatócitos, proliferação de ductos biliares e bilestase. A desorganização do  
 439 parênquima hepático é causada pela destruição dos hepatócitos da placa limitante e fibrose  
 440 periportal (BARROS, 2011).

441 Na leptospirose também se visualiza vasculite hemorrágica, hiperplasia e hipertrofia  
 442 das células de Kupffer e necrose focal do desarranjo trabecular. Em tais áreas de necrose,  
 443 observa-se infiltrado mononuclear. As leptospiras podem ser observadas tanto no interior  
 444 como fora do hepatócito. Ao término do período de leptospiremia, o agente é depurado do  
 445 fígado e a icterícia deixa de ser vista após alguns dias, à medida que aumenta o número de  
 446 anticorpos neutralizantes (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

447 Os estudos relativos a patologia em questão demonstram que, devido ao  
448 comprometimento hepático, enzimas e biomarcadores poderão apresentar valores séricos  
449 alterados; o que se discutirá nos parágrafos seguintes.

450 Para Allison (2015) e Silva (2015a), a alanina aminotransferase (ALT) é uma enzima  
451 de extravasamento de meia-vida intermediária (60 horas) que está livre no citoplasma  
452 (Quadro 1). O aumento da concentração sérica de ALT, em casos de leptospirose, indica  
453 destruição ou lesão subletal do hepatócito de origem degenerativa, traumática, inflamatória e  
454 tóxica. Porém, por também estar presente nos músculos, deve-se considerar a possibilidade de  
455 doença ou lesão muscular; sendo assim, a mensuração da atividade sérica de creatinoquinase  
456 (CK) se faz necessária, visto que é uma enzima específica de lesão muscular (BUSH, 2004;  
457 STOCKHAM; SCOTT, 2011; ALISSON, 2015; SILVA, 2015a).

458 Conforme descrito por Stockham e Scott (2011), a aspartato aminotransferase (AST) é  
459 uma enzima de extravasamento de meia-vida curta (12 horas) encontrada no citoplasma e na  
460 mitocôndria (Quadro 1). O aumento da quantidade sérica dessa enzima nos casos da presença  
461 de *Leptospira* indica aumento da permeabilidade ou destruição da membrana celular do  
462 hepatócito oriundo de inflamação, hipoxia, traumatismos e substâncias tóxicas, contudo,  
463 também pode ser encontrada nos músculos esqueléticos.

464 Para Silva (2015a) a fosfatase alcalina (FA) é uma enzima de indução presente nas  
465 membranas celulares hepáticas, e seus valores séricos de normalidade para cães, conforme  
466 descrito por Lopes, Biondo e Santos (2007) e Bush (2004) variam de 20 UI/L a 156 UI/L  
467 (Quadro 1). Contudo, não é específica para o fígado, pois também pode ser encontrada nos  
468 ossos, rins, intestino e induzida por uso de corticoides endógenos ou exógenos. O aumento da  
469 quantidade sérica dessa enzima nos casos de leptospirose pode ser ocasionado por alterações  
470 dos canalículos biliares, indicando colestase intra-hepática, ou seja, comprometimento do  
471 fluxo biliar (SILVA, 2015a).

472 No que se refere a gama glutamil transferase (GGT), esta é uma enzima de indução  
473 presente nas membranas celulares hepáticas. Não é específica para o fígado, pois também é  
474 encontrada nos ductos biliares, pâncreas, rins, intestino e glândulas mamárias de cadelas.  
475 Porém a maior concentração sérica de GGT oriunda-se sugestivamente de colestase e lesão  
476 hepática (STOCKHAM; SCOTT, 2011). Elevadas concentrações da referida enzima podem  
477 ser registradas nos casos de infecção por leptospira, uma vez que, seus valores séricos de  
478 referência para cães, conforme descrito por Lopes, Biondo e Santos (2007) e Bush (2004)  
479 varia de 1,2 UI/L a 6,4 UI/L (Quadro 1).

480 A albumina é proveniente dos aminoácidos e sintetizada no fígado, sendo responsável  
481 pela pressão osmótica coloidal do sangue e carreadora de eletrólitos, hormônios, pigmentos e  
482 drogas. É a principal forma de estocagem de proteína e fonte de aminoácidos para os tecidos,  
483 correspondendo cerca de 35% a 50% das proteínas plasmáticas totais. A síntese da albumina  
484 tem uma prioridade relativa alta, portanto, as sínteses de outras proteínas vão diminuir antes  
485 da albumina durante a doença hepática. Na doença hepática grave como a leptospirose, ocorre  
486 hipoalbuminemia decorrente da diminuição da produção de proteínas e da presença da amônia  
487 (quando elevada) que inibe a liberação da albumina dos hepatócitos (RICHTER, 2005;  
488 BUSH, 2004). A hipoalbuminemia, na fase aguda da infecção por leptospira pode ser  
489 mascarada devido a desidratação (GONZÁLES; SILVA, 2006); ressaltando-se que os valores  
490 normais estão descritos no Quadro 1.

491 Conforme Richter (2005) descreveu, a bilirrubina, pigmento endógeno visualizado na  
492 Figura 3, é formada pela degradação de constituídos das hemácias, de proteínas do sangue e  
493 de enzimas. O grupo heme é convertido a biliverdina (pigmento verde), que é reduzida a  
494 bilirrubina (pigmento amarelo) posteriormente. A bilirrubina livre ou indireta (insolúvel em  
495 água) (Quadro 1), se associa à albumina para ser transportada para o fígado. Nos hepatócitos  
496 forma-se o diglicuronídeo de bilirrubina (hidrossolúvel), uma conjugação da bilirrubina livre  
497 ao ácido glicurônico, que é secretada na bile e alcança no intestino.

498 O diglicuronídeo de bilirrubina ou bilirrubina direta é reduzida a urobilinogênio  
499 através das bactérias presentes no intestino. O urobilinogênio é excretado em sua maior parte  
500 nas fezes na forma de estercobilina, caracterizando a coloração normal das fezes. A outra  
501 parte do urobilinogênio é reabsorvido na circulação entero-hepática, em que a maior parte é  
502 excretada novamente pela bile. Uma certa quantidade de urobilinogênio é desviada do fígado,  
503 entra na circulação geral e é excretada na urina na forma de urobilina, caracterizando a  
504 coloração normal da urina.

505 REECE e SWENSON (2006) afirmaram que devido a doença hepática, como em  
506 casos de leptospirose, o órgão pode não separar a bilirrubina livre da albumina, ficando as  
507 duas combinadas no plasma e fluidos intersticiais, como também o ducto biliar pode ser  
508 bloqueado, fazendo com que o diglicuronídeo de bilirrubina extravase do fígado para o  
509 plasma. Estas duas condições podem ocasionar hiperbilirrubinemia, caracterizando a  
510 coloração amarelada nos tecidos e sendo denominada icterícia.

511 Richter (2005) afirmou que é preciso um aumento considerável de bilirrubina sérica,  
512 uma vez que o fígado possui capacidade reserva de processamento da mesma em até 30 vezes  
513 da quantidade normal. Por conseguinte, a concentração sérica de bilirrubina é indicador pouco

514 sensível de função hepatocelular, visto que aumenta significativamente em doença hepática  
 515 grave. Nesse caso, a hiperbilirrubinemia é classificada em intra-hepática (LOPES; BIONDO;  
 516 SANTOS, 2007).

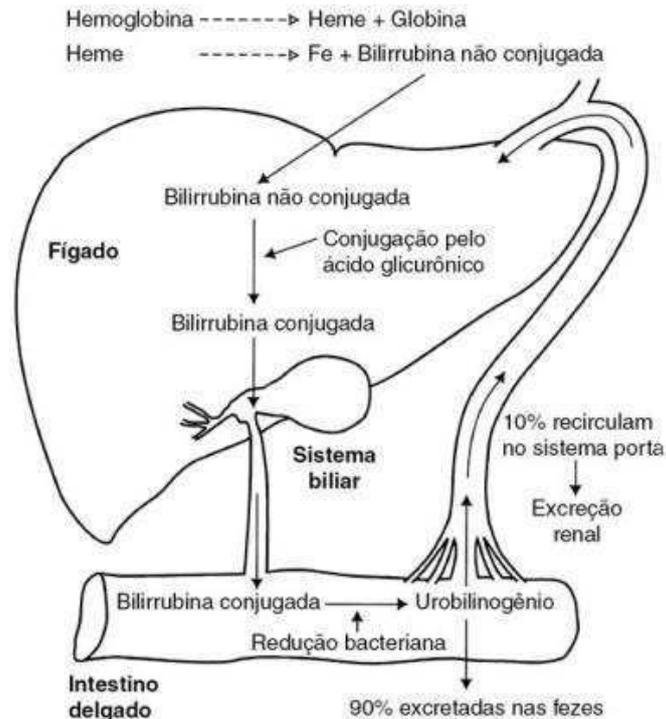
517

518

519

520

**Figura 3** – Metabolismo normal da bilirrubina.



521

522

523

Fonte: ALISSON, 2015.

524 Relativo às proteínas plasmáticas (albumina e globulina), estas são sintetizadas em sua  
 525 maior parte no fígado, com exceção das imunoglobulinas. O valor de normalidade desses  
 526 compostos varia de 5,7 g/dL a 7,7 g/dL (Quadro 1), toda via, devido aos distúrbios hepáticos  
 527 que ocorrem na leptospirose, ocasiona diminuição da síntese e conseqüentemente baixa  
 528 concentração sérica (STOCKHAM; SCOTT, 2011; BUSH, 2004; LOPES; BIONDO;  
 529 SANTOS, 2007).

530 Os hepatócitos possuem função importante na metabolização da glicose,  
 531 transformando-a em glicogênio ou sintetizando glicose através da gliconeogênese; e seus  
 532 valores de normalidade se encontram descritos no Quadro 1. Diante disto, hipoglicemia pode  
 533 ocorrer devido às alterações hepáticas provenientes da leptospirose (RICHTER, 2005;  
 534 ALISSON, 2015).

535 Alterações eletrolíticas como hiperfosfatemia, hiponatremia e hipocalcemia também  
536 podem ser observadas na leptospirose (GONZÁLES; SILVA, 2006).

537 O sódio é imprescindível para manter a pressão sanguínea, volume sanguíneo e função  
538 normal dos músculos e nervos. Sua concentração (Quadro 1) se baseia no que é ingerido e o  
539 que é excretado na urina. Este cátion é o responsável pela osmolalidade extracelular. A  
540 diminuição da concentração de sódio denomina-se de hiponatremia, que pode ser decorrente  
541 da perda de sódio que exceda a perda de água como observado nos casos de leptospirose  
542 (BOHN, 2015).

543 O cálcio sérico (Quadro 1) é constituído do cálcio ligado às proteínas plasmáticas,  
544 cálcio livre e cálcio quelado a ânions (SILVA, 2015b). Além de ser constituinte dos ossos e  
545 dentes, o cálcio desempenha função fundamental na transmissão dos impulsos nervosos,  
546 permeabilidade e excitabilidade de todas as membranas e ativação de sistemas enzimáticos  
547 (BUSH, 2004). A hipocalcemia pode ser decorrente da hipoalbuminemia e da insuficiência  
548 renal aguda, vistas em cães com leptospirose (STOCKHAM; SCOTT, 2011).

549 O fósforo desempenha importância fundamental no metabolismo energético, síntese de  
550 ácidos nucleicos, sinalização celular e tamponamento sanguíneo e urinário (BOHN, 2015). A  
551 concentração deste eletrólito na corrente sanguínea varia de 2,6 mg/dL a 6,2 mg/dL conforme  
552 demonstrado no Quadro 1. A hiperfosfatemia ocorre quando há diminuição da excreção de  
553 fósforo e causa seu acúmulo no plasma, como no caso da insuficiência renal proveniente da  
554 presença de *Leptospira spp.* (BUSH, 2004).

555

#### 556 **2.4.2 Aspectos urinários**

557

558 De acordo com Meuten (2015), a urinálise é um meio de diagnóstico essencial para  
559 avaliar o aparelho urinário. A urina é composta e influenciada pelos constituintes, qualidade  
560 do plasma sanguíneo que se direciona aos rins, pela função renal e tipo de substâncias  
561 adicionadas a passagem pelos rins, bexiga, uretra e sistema urinário inferior. O volume de  
562 urina estimado para um cão é de 20 mL/kg/dia a 40 mL/kg/dia. As amostras de urina podem  
563 ser coletadas através da micção espontânea, cateterização ou cistocentese, com no mínimo 10  
564 mL (BUSH, 2004).

565 A urinálise é composta por quatro etapas, conforme evidencia-se no Quadro 2, e  
566 segundo Stockham e Scott (2011) correspondem ao exame físico, exame químico, exame de  
567 sedimento e cultura bacteriana. No exame físico é avaliado o volume urinário, aparência da

568 urina (coloração, transparência e odor) e densidade urinária. No exame químico avalia-se o  
 569 pH urinário, proteína urinária, glicose urinária, corpos cetônicos urinários, bilirrubina urinária,  
 570 urobilinogênio urinário, pigmento sanguíneo urinário e eritrócitos urinário. No exame de  
 571 sedimento urinário analisa-se hemácias, leucócitos, células epiteliais (células de túbulo renal,  
 572 células de transição, células escamosas) e cristais (BUSH, 2004; LOPES; BIONDO;  
 573 SANTOS, 2007).

574

575 **Quadro 2** – Valores de referência da urinálise para cães.

576

<b>Características físicas, químicas e sedimentoscopia</b>	<b>Valores de referência</b>
Densidade	1.015 a 1.045
Cor	Amarela
Transparência	Límpida
Potencial Hidrogeniônico (pH)	5,5 - 7,5
Proteína	Negativo-1
Corpos cetônicos	Negativo
Glicose	Negativo
Bilirrubina	Negativo-1
Urobilinogênio	0,2 a 1
Cilindros granulosos	Negativo
Eritrócitos	<5
Leucócitos	<5
Células epiteliais	Nenhuma a poucas
Cristais	Nenhum

577 Fonte: STOCHAM; SCOTT, 2011.

578

579 Para animais com suspeita de leptospirose, Bush (2004) afirmou que o ideal é  
 580 administrar drogas alcalinizantes 24 horas antes da coleta de urina, visto que o agente é  
 581 preservado por mais tempo na urina alcalina, como também é melhor visualizado quando o  
 582 sedimento é examinado com microscopia de campo escuro.

583 De acordo com Nelson e Couto (2015) e Hagiwara, Miotto e Kogika (2015), as  
 584 anormalidades presentes nos casos de leptospirose incluem a presença de bilirrubina, cilindros  
 585 granulosos, proteinúria, granulócitos e eritrócito. Achado de glicosúria sem glicosemia

586 aumentada pode indicar leptospirose, particularmente se houver azotemia concomitante.  
587 Densidade urinária diminuída também pode estar presente. Para Richter (2005), o limiar renal  
588 canino de excreção de bilirrubina é baixo, logo a concentração urinária da mesma aumenta  
589 mais rápido do que do plasma.

590 As leptospirosas podem ser secretadas ativamente através da urina mesmo com títulos  
591 sorológicos menores que 1:100, em casos de cães portadores do sorovar Canicola  
592 (LANGSTON; HEUTER, 2003).

593

### 594 **2.4.3 Aspectos sorológicos**

595

596 O método sorológico padrão recomendado pela Organização Mundial da Saúde  
597 Animal para diagnosticar leptospirose é o teste de aglutinação microscópica (OIE, 2012). A  
598 técnica consiste na interação dos anticorpos presentes no soro com os antígenos encontrados  
599 na superfície das leptospirosas (Figura 4) (LEVETT, 2001).

600 É imprescindível a escolha do momento certo e da técnica adequada. As leptospirosas  
601 são exigentes e a amostragem deve ser realizada antes do início da terapia antimicrobiana  
602 (GREENE, 2014).

603 Ao ser interpretado o resultado deve ser considerada reações cruzadas de anticorpos,  
604 títulos de anticorpos provenientes de vacinação e consenso sobre quais títulos de anticorpos  
605 são indicativos da infecção ativa (MODOLO *et al.*, 2006). Silva *et al.* (2006) afirmam que a  
606 vacinação ou prévia infecção induzem títulos menores que 1:300. Contudo, títulos próximos  
607 de 1:800 dos sorovares Canicola e Icterohaemorrhagiae podem ser encontrados, mas não  
608 prolongam por mais de três meses. Em alguns casos, os títulos podem se aproximar de 1:3200  
609 na vacinação de cães com os respectivos sorovares, porém declina a titulação após até seis  
610 meses.

611 A realização de um único MAT em que foi obtido títulos maiores que 1:3200  
612 associada as manifestações clínicas sugere leptospirose. A confirmação do diagnóstico é  
613 baseada na visualização do agente no sangue, urina ou tecidos. A técnica é baseada em reação  
614 de diluições seriadas do soro do animal com leptospirosas vivas para detectar os anticorpos  
615 aglutinantes (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015). De acordo com Fernandes *et al.*  
616 (2013), os soros serão triados na diluição de 1:100 com salina tamponada. Observar-se-à no  
617 microscópio de campo escuro a mobilidade e presença de autoaglutinações provenientes da  
618 incubação de cada um dos antígenos representativos dos sorogrupos. Quando uma amostra

619 apresentar aglutinação de mais de 50%, será submetida a sucessivas diluições geométricas de  
 620 razão dois. O título do soro será a recíproca da maior diluição que apresentou resultado de  
 621 50% de aglutinação por campo microscópico.

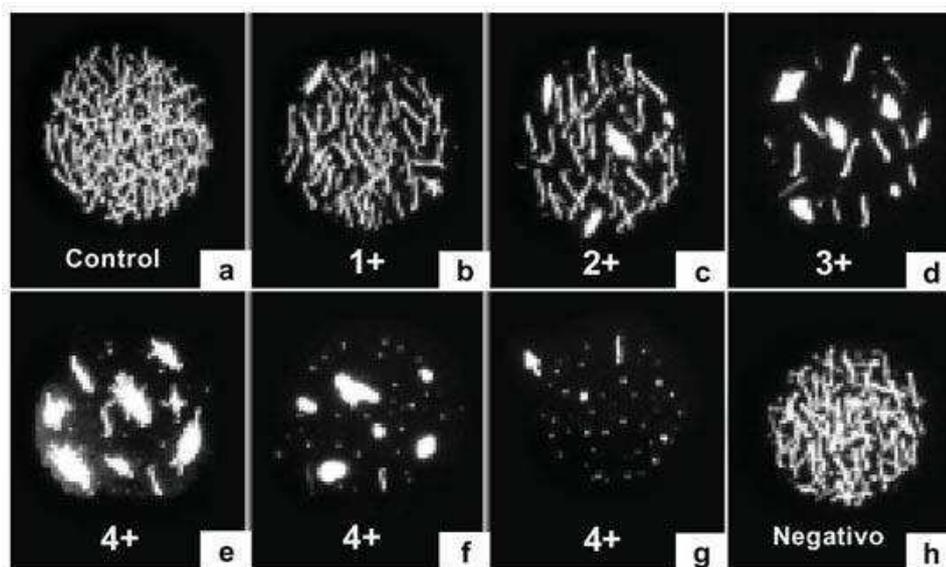
622 Os títulos frequentemente são negativos na primeira semana, se fazendo necessário a  
 623 realização de segunda e até terceira amostra sérica em intervalo de duas a quatro semanas  
 624 para descartar ou confirmar a doença (GREENE, 2014). Conforme Nelson e Couto (2015), os  
 625 títulos positivos podem ser resultantes de infecção ativa, infecção prévia ou vacinação.  
 626 Quando a infecção ocasiona quadro clínico hiperagudo, os títulos de anticorpos podem estar  
 627 baixos.

628 A técnica não especifica o sorovar infectante, pois os sorovares do mesmo grupo  
 629 podem apresentar reações cruzadas devido à presença de epítomos compartilhados. Diante  
 630 disso, o teste apenas sugere o provável sorogrupo no qual o sorovar infectante está incluído  
 631 (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

632

633

**Figura 4 -** Reações do teste de aglutinação microscópica.



634

635

636

637

638

639

640

641

642

A: lâmina controle ; B: Lâmina com 25% de aglutinação; C: Lâmina com 50% de aglutinação; D: Lâmina com 75% de aglutinação; E: Lâmina com 100% de aglutinação; F: Lâmina com 100% de aglutinação e lise; G: Lâmina com 100% de lise; H: Lâmina negativa.

Fonte: CÉSPEDES, 2005.

Outro meio de diagnóstico sorológico importante para confirmação da leptospirose incluem o Teste imunoenzimático (ELISA). Este, é utilizado para detecção de Imunoglobulina

643 M (IgM) e Imunoglobulina G (IgG) anti-leptospira spp. Possui o extrato bacteriano total como  
644 antígeno e auxilia na diferenciação de infecção recente e resposta vacinal. Presença de  
645 anticorpos IgM são observados previamente no curso da infecção, com títulos máximos em 2  
646 a 3 semanas pós-infecção. Após esse período, há produção de títulos de IgG. Pode-se verificar  
647 altos títulos de IgG acompanhados de títulos baixos ou negativos de IgM em cães vacinados,  
648 o que permite diferenciar as reações positivas pós-vacinais das infecções recentes  
649 (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).  
650

### 651 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

652

653 A leptospirose é uma enfermidade de importância relevante devido ao seu caráter  
654 zoonótico que acomete diversos mamíferos, ressaltando-se que o rato é o principal  
655 reservatório e disseminador da leptospira, eliminando-a através da urina por um intervalo  
656 intermitente e possibilitando a infecção do cão. Além da urina, o animal pode ser  
657 contaminado diretamente mediante ingestão de tecidos infectados, feridas por mordeduras ou  
658 contato venéreo, como também podem se infectar indiretamente, através de água, solos e  
659 alimentos infectados.

660 Compreender a morfofisiologia do sistema renal e hepático na espécie canina se faz  
661 necessário, uma vez que alterações patológicas envolvendo os referidos órgãos possibilita  
662 esclarecer a doença em questão. Como a sintomatologia dos cães acometidos à leptospirose é  
663 inespecífica, é imprescindível a realização de exames complementares para direcionamento  
664 definitivo do diagnóstico. No entanto, como profissionais da área, jamais deixar de suspeitar  
665 que poderá ser um processo infeccioso envolvendo a leptospira, primordialmente, quando o  
666 animal apresenta manifestações de alterações hepática-renal.

667 É preciso estudos aprimorados no que se diz respeito à leptospirose e divulgar que a  
668 sorologia é o exame imprescindível para conclusão diagnóstica. Orientações sobre a escassez  
669 de abastecimento de água, tratamento e limpeza de esgotos e destinação correta de lixo  
670 associada à precariedade de infraestrutura e saneamento básico são fatores que  
671 obrigatoriamente deverão ser expostos à população. O controle decisivo da doença está  
672 baseado em práticas de higiene, vacinação e diagnóstico precoce, fundamentadas em um  
673 programa de saúde pública adequado. Promovendo, assim, qualidade de vida e bem-estar aos  
674 animais de companhia e a comunidade em geral.

## REFERÊNCIAS

675

676

677 ALISSON, R. W. Avaliação laboratorial da função hepática. *In*: TRALL, M, A.; WEISER, G.;  
 678 ALISSON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. São  
 679 Paulo: Roca, 2015.

680

681 ANZAI, E. K. Utilização da PCR para o diagnóstico de leptospirose em cães naturalmente infectados  
 682 por *Leptospira* spp. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual de Londrina, Medicina Veterinária  
 683 Preventiva, 2006.

684

685 ÁVILA, A.; TONINI, P. L. J.; FERREIRA, P. C. C. Emergências do trato urinário. *In*: SANTOS, M.  
 686 M.; FRAGATA, F. S. **Emergência e terapia intensiva veterinária em pequenos animais: bases**  
 687 **para o atendimento hospitalar**. São Paulo: Editora Roca LTDA, 2008.

688

689 AZEVEDO, S. S.; FERNANDES, A. R. F.; QUEIROGA, I. M. B. N.; ALVES, C. J.; MORAIS, Z.  
 690 M.; SANTOS, C. S. A. B.; VASCONCELLOS, S. A. Ocorrência e fatores de risco associados à  
 691 leptospirose em cães atendidos em hospital veterinária no semiárido paraibano. **Braz. J. Vet. Res.**  
 692 **Anim. Sci.**, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 161-166, 2011

693

694 BARROS, C. S. L. Fígado, vias biliares e pâncreas exócrino. *In*: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C.  
 695 **Patologia veterinária**. São Paulo: Editora Roca LTDA, 2011.

696

697 BATISTA, C. S. A.; ALVES, C. J.; AZEVEDO, S. S.; VASCONCELLOS, S. A.; MORAIS, Z. M.;  
 698 CLEMENTINO, I. J.; ALVES, F. A. L.; LIMA, F. A.; ARAÚJO NETO, J. O. Soroprevalência e  
 699 fatores de risco para a leptospirose em cães de Campina Grande, Paraíba Seroprevalence and risk  
 700 factors for leptospirosis in dogs from Campina Grande, State of Paraíba, Brazil. **Arquivo Brasileiro**  
 701 **de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 57, n. 1, p. 179-185, 2005.

702

703 BLOT, S. Distúrbios dos músculos esqueléticos. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de**  
 704 **medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5 ed, v2. Rio de Janeiro: Guanabara  
 705 Koogan, 2014.

706

707 BOHN, A. A. Avaliação laboratorial dos eletrólitos. *In*: TRALL, M, A; WEISER, G.; ALISSON, R.  
 708 W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. São Paulo: Roca,  
 709 2015.

710

711 BROWN, E. M. Sistema urinário. *In*: DELLMANN, H. D.; BRONW, E. M. **Histologia veterinária**.  
 712 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.

713

714 BUNCH, S. E. Distúrbios hepáticos agudos e sistêmicos que acometem o fígado. *In*: ETTINGER, S.  
 715 J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5 ed, v2.  
 716 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

717

718 BUSH, B. M. **Interpretação de resultados laboratoriais para clínicos de pequenos animais**. São  
 719 Paulo: Roca, 2004.

720

721 CARVALHO, M. B. Insuficiência renal aguda. *In*: JERICO, M. M; NETO, J. P. A; KOGIKA, M. M.  
 722 **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2015.

723

724 CÉSPEDES, M. Leptospirosis: Enfermedad Zoonótica Emergente. **Rev. Perú. Med. Exp. Salud**  
 725 **Publica** , 22, 290-307.

726

- 727 COLVILLE, J. O Sistema Urinário. *In*: COLVILLE, T.; BASSERT, J. M. **Anatomia e Fisiologia**  
 728 **Clínica para Medicina Veterinária**. Tradução: Verônica Barreto Novaes et al. 2. ed. Rio de Janeiro:  
 729 Elsevier, 2010.  
 730
- 731 DAY, D. G. Indicações e técnicas de biopsia do fígado. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.  
 732 **Tratado de medicina interna veterinária: doenças do cão e do gato**. 5 ed, v2. Rio de Janeiro:  
 733 Guanabara Koogan, 2014.  
 734
- 735 DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**, 4 ed. Rio de  
 736 Janeiro: Elsevier, 2010. cap. 14.  
 737
- 738 FERNANDES, A. R. F.; FERNANDES, A. G.; ARAÚJO, V. J. A.; HIGINO, S. S. S.; SILVA, M. L.  
 739 C. R.; ALVES, C. J.; AZEVEDO, S. S. Soroepidemiologia da leptospirose canina na região  
 740 metropolitana de Natal, estado do Rio Grande do Norte. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, São Paulo, v.  
 741 50, n.3, p. 226-232, 2013.  
 742
- 743 GOMES, M. J. P. **Gênero leptospira spp**. Disponível em:  
 744 <<http://www.ufrgs.br/labacvet/files/G%C3%AAnero%20Leptospira%204-2013-1.pdf>>. Acesso em:  
 745 18 de nov. de 2017.  
 746
- 747 GONZÁLEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à bioquímica clínica veterinária**. 2. ed. Porto  
 748 Alegre: UFGRS, 2006.  
 749
- 750 GREENE, C. E. Doenças bacterianas. *In*: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina**  
 751 **Interna Veterinária: doenças do cão e do gato**. 5 ed, v1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.  
 752
- 753 HAGIWARA, M. K.; MIOTTO, B. A.; KOGIKA, M. M. Doenças infecciosas. *In*: JERICO, M. M;  
 754 NETO, J. P. A; KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Rio de Janeiro:  
 755 Roca, 2015.  
 756
- 757 HORSCH, F. Leptospirose. *In*: BEER, J. **Doenças infecciosas em animais domésticos**. São Paulo:  
 758 Roca, 1988, parte 2.  
 759
- 760 JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho urinário. *In*: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J.  
 761 **Histologia Básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.  
 762
- 763 KÖNIG, H. E.; SÓTONYI, P.; LIEBICH, H. G. Sistema digestório (apparatus digestorius). *In*:  
 764 **Anatomia dos Animais Domésticos: Texto e Atlas Colorido**. Tradução: Régis Pizzato. 4. ed. Porto  
 765 Alegre: Artmed, 2011.  
 766
- 767 KÖNIG, H. E.; MAIERL, J.; LIEBICH, H. G. Órgãos urinários. *In*: **Anatomia dos Animais**  
 768 **Domésticos: Texto e Atlas Colorido**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.  
 769
- 770 LANGONI, L. Leptospirose: aspectos de saúde animal e de saúde pública. **Revista de**  
 771 **Educação Continuada do CRMV – SP**, v.2, n.1, p.52-58, 1999.  
 772
- 773 LANGSTON, C. E.; HEUTER, K. J. Leptospirosis: a re-emerging zoonotic disease. **Veterinary**  
 774 **Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 33, 2003.  
 775
- 776 LAPPIN, M. R.. Doenças Bacterianas Polissistêmicas. *In*: COUTO, C. Guilherme; NELSON, Richard  
 777 W. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.  
 778
- 779 LEVETT, P.N. Leptospirosis. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v.14, n.2, p.296-  
 780 326, 2001. Disponível em: < <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/14/2/296> >. Acesso em: 27 de mar.  
 781 2018.

- 782  
 783 LOPES, S. T. A.; BIONDO, A. W.; SANTOS, A. P. **Manual de patologia clínica veterinária**. 3. ed.  
 784 Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 2007.  
 785  
 786 MCDONOUGH, P. L.. Leptospirose. *In*: TILLEY, L.P.; SMITH, Francis W.K. **Consulta Veterinária**  
 787 **em 5 minutos- canina e felina**. São Paulo: Manole, 2008.  
 788  
 789 MEUTEN, D. Avaliação e interpretação laboratorial do sistema urinário. *In*: TRALL, M, A.;  
 790 WEISER, G.; ALISSON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**.  
 791 2. ed. São Paulo: Roca, 2015.  
 792  
 793 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância  
 794 Epidemiológica, 7 ed. Série A. Normas e Manuais Técnicos: Brasília – DF, 2009.  
 795  
 796 MODOLO J. R.; LANGONI, H.; PADOVANI, C. R.; SHIMABUKURO, F. H.; MENDONÇA, A. O.;  
 797 VICTORIA, C.; SILVA, W. B. Investigação soropidemiológica de leptospirose canina na área  
 798 territorial urbana de Botucatu, São Paulo, Brasil. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci.*, São Paulo, v. 43, n. 5,  
 799 p. 598-604, 2006.  
 800  
 801 MORAILLON, R.; LEGEAY, Y.; BOUSSARIE, D.; SÉNÉCAT, O. **Manuel Elsevier de**  
 802 **Veterinária: diagnóstico e tratamento de cão, gato e animais exóticos**. 7. ed.: Rio de Janeiro:  
 803 Elsevier Editora Ltda, 2013.  
 804  
 805 MORIN, D. F. **Hepatopatia e insuficiência hepática: uma revisão bibliográfica**. 2008. 53 p.  
 806 Monografia de conclusão (Especialização em clínica médica e cirúrgica de pequenos animais) -  
 807 Instituto Qualittas de Pós Graduação, Rio de Janeiro.  
 808  
 809 MOYES, C. D.; SCHULTE, P. M. **Princípios de fisiologia animal**. 2 ed. ....: Artmed, 2010.  
 810  
 811 NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. São Paulo: Elsevier,  
 812 2015.  
 813  
 814 OIE. **Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals (mammals, birds and bees)**.  
 815 7 ed. v. 2, 2012.  
 816  
 817 QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.; LEONARD, F.C.  
 818 **Microbiologia Veterinária e Doenças Infeciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005.  
 819  
 820 RANDALL, D.; BURGGREN, W.; FRENCH, K. Adquirindo energia: ingestão de alimentos, digestão  
 821 e metabolismo. *In*: **Fisiologia animal: mecanismos e adaptações**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara  
 822 Koogan, 2011.  
 823  
 824 REECE, W. O.; SWENSON, M. J. Composição e funções do sangue. *In*: REECE, W. O. **Fisiologia**  
 825 **dos animais domésticos**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006a.  
 826  
 827 REECE, W. O. Função renal nos mamíferos. *In*: REECE, W. O. **Fisiologia dos animais domésticos**.  
 828 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006b.  
 829  
 830 RICHTER, K. P. Doenças do fígado e do sistema hepatobiliar. *In*: TAMS, T. R. **Gastroenterologia de**  
 831 **pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, 2005.  
 832  
 833 ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia: texto e atlas**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,  
 834 2008.  
 835

- 836 ROTHUIZEN, J. Hepatopatias e doença do sistema biliar. *In: DUNN, J. K. Tratado de medicina de*  
837 **pequenos animais.** 1 ed. São Paulo: Roca, 2001.
- 838
- 839
- 840 SEARCY, G. P. Sistema hemopoético. *In: CARLTON, W. W.; MCGAVIN, M. D. Patologia*  
841 **veterinária especial de Thomson.** 2 ed. Porto Alegre: ArtMed, 1998,
- 842
- 843 SEKARIDES, R. Sistema urinário. *In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. Patologia veterinária.* São  
844 Paulo: Editora Roca LTDA, 2011.
- 845
- 846 SHERDING, R. G. Infecções Bacterianas Sistêmicas. *In: BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. (Ed.).*  
847 **Manual Saunders. Clínica de Pequenos Animais.** São Paulo: Roca, 2008.
- 848
- 849 SILVA, J. D.; ALVES, J. R. A.; COSTA, D. F.; CORREIA, E. L. B.; MELO, H. M.; HIGINO, S. S.  
850 S.; AZEVEDO, S. S.; ALVES, C. J. Caracterização epidemiológica e fatores de risco associados à  
851 infecção por *Leptospira* spp. em cães de assentamentos rurais na região semiárida do Nordeste do  
852 Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 38, n. 4, suplemento 1, p. 2531-2542, 2017.
- 853
- 854 SILVA, R. D. Avaliação laboratorial do sistema hepatobiliar. *In: JERICO, M. M; NETO, J. P. A;*  
855 **KOGIKA, M. M. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** Rio de Janeiro: Roca, 2015a.
- 856
- 857 SILVA, R. D. Fundamentos dos desequilíbrios eletrolíticos e ácidosbásicos. *In: JERICO, M. M;*  
858 **NETO, J. P. A; KOGIKA, M. M. Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos.** Rio de Janeiro:  
859 Roca, 2015b.
- 860
- 861 STINSON, A. W.; CALHOUN, M. L. Sistema digestivo. *In: DELLMANN, H. D.; BROWN, E. M.*  
862 **Histologia veterinária.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.
- 863
- 864 STOKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos da patologia clínica veterinária.** 2 ed. Rio de  
865 Janeiro: Guanarabara Koogan, 2011.
- 866
- 867 SYKES, J. E.; HARTMANN, K.; LUNN, K. F.; MOORE, G. E.; STODDARD, R. A.; GOLDSTEIN,  
868 R. E. ACVIM Small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment,  
869 and prevention. **Journal of Veterinary Internal Medicine.** v. 25, p 1-13, 2011.
- 870
- 871 TOCHETTO, C. Aspectos anatomopatológicos da leptospirose em cães. Dissertação (Mestrado).  
872 Universidade Federal de Santa Maria, Patologia veterinária, 2012.
- 873
- 874 VERLANDER, J. W. Filtração Glomerular. *In: CUNNINGHAN, J. G.; KLEIN, B. G. Tratado de*  
875 **fisiologia Veterinária.** Tradução: Ez2translate – Empresa especializada em traduções técnicas. 5. ed.  
876 Rio Janeiro: Elsevier, 2014.
- 877
- 878 ZACHARY, J. F. Mecanismos das infecções microbianas. *In: ZACHARY, J. F.; MCGAVIN, M. D.*  
879 **Bases da patologia em veterinária.** 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- 880