

ANOÃ MACHADO VANELLI

Leptospirose em cães: o papel do médico veterinário sob a ótica da Saúde Única.

São Paulo

2021

Leptospirose em cães: o papel do médico veterinário sob a ótica da Saúde Única.

Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo como exigência parcial para conclusão do Programa de Residência Programa de Residência em Área Profissional em Medicina Veterinária (MEC) - Clínicas Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais

Residente: Anoã Machado Vanelli

Orientador: Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi

São Paulo

2021

RESUMO

Historicamente o estudo da medicina e da medicina veterinária estiveram intimamente relacionados. O conceito de *One Health*, Saúde Única, evoluiu a partir da ideia da medicina comparada, onde utilizava-se modelos animais para o desenvolvimento da medicina humana. Trata-se de um paradigma que objetiva a construção de colaborações entre a saúde animal, saúde humana e saúde ambiental a fim de promover a saúde e o bem-estar. A leptospirose é uma doença zoonótica sistêmica causada por bactérias do gênero *Leptospira* que é caracterizada por febre, insuficiência renal e hepática, manifestações pulmonares e falhas reprodutivas. Embora a doença possa acometer, virtualmente, qualquer mamífero, roedores, cães, suínos, bovinos e humanos são as principais espécies de interesse para o estudo da leptospirose como zoonose, sendo que a *Leptospira* em humanos é sempre adquirida de animais. Apesar de ser uma doença com distribuição global, a leptospirose ainda é uma doença severamente negligenciada: as dificuldades de diagnóstico e o escasso nível de conscientização a seu respeito são fatores que acabam prejudicando o entendimento do seu impacto global. Assim este trabalho pretende situar o médico veterinário como profissional de saúde que, a partir do atendimento de casos de leptospirose em cães, passa a atuar também como agente de saúde pública, orientando e promovendo a saúde única.

Palavras chave: leptospirose, saúde única, cães.

ABSTRACT

Historically, the study of medicine and veterinary medicine have been closely related. The concept of One Health evolved from the idea of comparative medicine, where animal models were used for the development of human medicine. It is a paradigm that aims to build collaborations between animal health, human health and environmental health in order to promote health and well-being. Leptospirosis is a systemic zoonotic disease caused by bacteria of the genus *Leptospira* that is characterized by fever, renal and hepatic failure, pulmonary manifestations and reproductive failures. Although the disease can affect virtually any mammal, rodents, dogs, pigs, cattle and humans are the main species of interest for the study of leptospirosis as zoonosis, and *Leptospira* in humans is always acquired from animals. Despite being a disease with global distribution, leptospirosis is still a severely neglected disease: diagnostic difficulties and the level of awareness of it are factors that end up impairing the understanding of its global impact. Thus, this work intends to place the veterinarian as a health professional who, from the attendance of leptospirosis in dogs, begins to act as a public health agent, guiding and promoting One Health.

Key words: leptospirosis, One Health, dogs.

AGRADECIMENTOS

À Ayne, madrinha essencial na minha formação e caminhada profissional, obrigada por mais esse tempo de ensinamentos.

À professora Silvia Cortopassi, agradeço pelo sofá, ouvidos e coração sempre disponíveis desde o meu primeiro ano de faculdade. Levo tanto comigo!

Aos meus preceptores e professores, obrigada por assinarem minha formação no Hovet. Impossível expressar o tamanho da minha gratidão e valor que eu dou ao que recebi e aprendi nesse lugar.

Aos enfermeiros, com quem aprendi tanto, e técnicos de laboratório e pessoal da administração, que movem nossa rotina junto com a gente.

Aos meus colegas de residência, obrigada pela leveza e cumplicidade com a qual levamos esses dois anos.

À minha família, que é meu impulso, minha motivação e meu porquê, agradeço por me darem a mão durante a residência, mesmo que virtualmente em tempos de pandemia.

Aos meus pacientes e suas famílias, por darem sentido.

Ao Estado e todos os colaboradores da minha formação na Residência em Saúde.

Ao Matungo, obrigada pelo apoio incondicional, pela parceria em todos os momentos, pelo sorriso garantido no meu dia a dia e pelo abraço morada.

À Pelanquinha, obrigada por ser minha companheira irmã nesse período e trazer leveza para o nosso cantinho.

Às corona-roomies, obrigada pela companhia maravilhosa durante meses tão difíceis de confinamento. Iluminaram essa casinha.

Sumário

Introdução	7
Saúde única	7
Doenças negligenciadas	7
Zoonoses	8
Leptospirose	9
Epidemiologia	9
Fisiopatologia	12
Sinais clínicos	12
Diagnóstico	15
Tratamento	23
Prevenção	26
Vacinação	27
Abordagem de Saúde Única	34
Referências	36

Introdução

Saúde Única

Historicamente o estudo da medicina e da medicina veterinária estiveram intimamente relacionados. O conceito de *One Health*, Saúde Única, evoluiu a partir da ideia da medicina comparada, onde utilizava-se modelos animais para o desenvolvimento da medicina humana (RYU et al., 2017).

A Saúde Única pode ser definida como um paradigma que objetiva a construção de colaborações entre a saúde animal, saúde humana e saúde ambiental a fim de promover a saúde e o bem-estar (MCPHERSON et al., 2018). Devido a importância do componente animal, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elege o paradigma da Saúde Única especialmente importante para o combate às zoonoses, segurança alimentar e combate à resistência antimicrobiana (OMS, 2020a).

Rabinowitz et al. (2013) argumentam que a ideia de integração de conhecimentos de diferentes áreas traz, entre outros ganhos, uma maior capacidade de entendimento de problemas e, conseqüentemente, uma maior capacidade de predição de fenômenos e controle de doenças.

Doenças negligenciadas

As doenças negligenciadas (DN) podem ser definidas como “um grupo de condições incapacitantes que estão entre as infecções mais comuns nas pessoas mais pobres do mundo” (HOTEZ et al., 2007). Estas doenças são comumente associadas à ocorrência de acesso inadequado à água potável, redes de esgoto, escolaridade e também baixa renda, sendo então associadas também a populações em situação de maior vulnerabilidade social. Entender estas doenças como um conjunto nos propicia a possibilidade de atacar as bases da ocorrência das

mesmas e otimizar recursos para seu controle, fazendo-o então de maneira mais sustentável. Segundo a OMS mais de um bilhão de pessoas estão infectadas com pelo menos uma DN no mundo (BRASIL, 2010).

Dentre as DNs temos como exemplos tanto doenças relacionadas à falta de acesso à infraestrutura de saúde e saneamento básico, como por exemplo a escabiose, hanseníase e doença de chagas, quanto doenças zoonóticas, como a leishmaniose, a raiva e a equinococose (OMS, 2020b). Embora a leptospirose não seja contemplada pela OMS nos programas de enfrentamento às DNs, alguns autores indicam que ela também atende aos critérios de classificação de DN (COSTA et al., 2015; HOTEZ et al., 2007) e assim, entendendo melhor o conceito definido pela OMS podemos derivar também um melhor entendimento da abordagem de enfrentamento à leptospirose.

Devido à importância do componente zoonótico em uma parcela razoável das DNs, o veterinário se faz uma peça importante na detecção, controle e monitoramento destas doenças nas populações, tanto humanas quanto animais.

Zoonoses

Segundo a OMS uma zoonose é uma *“doença infecciosa que salta de um animal não-humano para humanos”* sendo que este “salto” pode ser efetuado através do contato direto, através de alimentos, água ou do ambiente; dentro desta definição há mais de 200 doenças que podem ser classificadas como zoonose (OMS, 2020c). Segundo Taylor (2001), 61% das 1415 espécies de microrganismos patogênicos ao ser humano são zoonóticos, assim como 75% dos 175 microrganismos emergentes.

No Brasil, o início do combate sistemático às zoonoses data o início do século XX, com a criação dos primeiros canis públicos, havendo maior intensificação deste combate, a partir da década de 70 com a criação dos primeiros Centros de Controles de Zoonoses para o

enfrentamento, mais especificamente, da raiva no país. Dentre as doenças zoonóticas de maior importância, ou aquelas com programas nacionais de vigilância, no Brasil hoje se destacam a peste, leptospirose, febre maculosa brasileira, hantavirose, doença de Chagas, febre amarela, febre de chikungunya e febre do Nilo Ocidental (BRASIL, 2016).

Leptospirose

A leptospirose é uma doença sistêmica causada por bactérias do gênero *Leptospira* que é caracterizada por febre, insuficiência renal e hepática, manifestações pulmonares e falhas reprodutivas. Embora a doença possa acometer, virtualmente, qualquer mamífero; os roedores, cães, suínos, bovinos e humanos são as principais espécies de interesse para o estudo da leptospirose como zoonose, sendo que a *Leptospira* em humanos é sempre adquirida de animais (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010; ERICKSON, 2017; MOHAMMED et al., 2011).

Apesar de ser uma doença com distribuição global, a leptospirose ainda é uma doença severamente negligenciada: as dificuldades de diagnóstico e o escasso nível de conscientização a seu respeito são fatores que acabam prejudicando o entendimento do seu impacto global. (HARTSKEERL; COLLARES-PEREIRA; ELLIS, 2011).

Epidemiologia

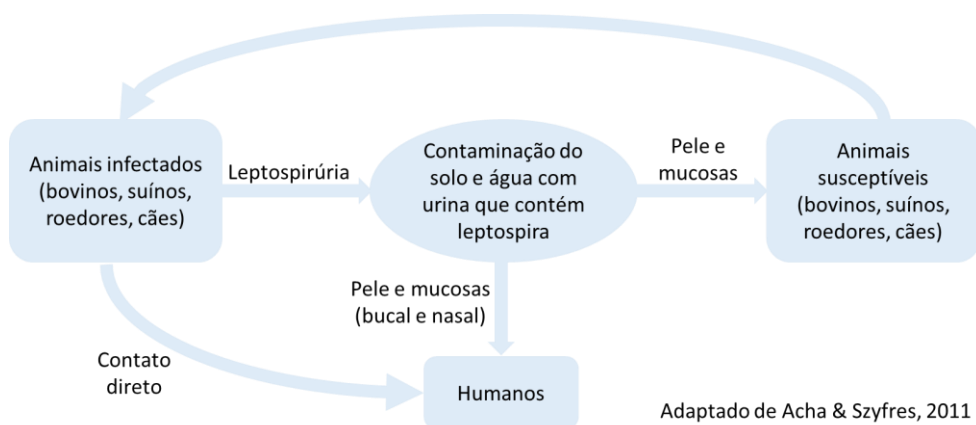
As leptospirosas são bactérias helicoidais, cultiváveis, aeróbias e móveis. São visíveis através de microscopia de campo escuro e podem atravessar filtros que retêm outras bactérias.

Recentemente, com o advento de tecnologias genômicas, sabe-se que temos mais de 64 espécies dentro do gênero *leptospira*, contando entre espécies patogênicas, intermediárias e saprófitas

. infecção de um animal, seja ele humano ou não, se dá a partir da penetração das leptospiros no hospedeiro através da pele cuja barreira apresenta-se lesada, quando a mesma se encontra em contato prolongado com a água contaminada ou através das mucosas íntegras (nasais, orais, conjuntivais). As bases celulares e moleculares para a virulência ainda não estão totalmente esclarecidas, porém o estudo comparativo entre as *Leptospiras* patogênicas e as saprófitas ainda podem oferecer novas percepções sobre o tema (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010).

Em humanos a infecção é dada principalmente através do contato, direto ou indireto, com urina de animais infectados, sendo a infecção entre humanos praticamente inexistente. A doença ocorre após um período de incubação de 2 a 25 dias e varia de gravidade, podendo ser subclínica ou até ter manifestações mais severas como insuficiência hepática e renal (Doença de Weil) ou como a síndrome hemorrágica pulmonar associada à leptospirose (SHPL) e com letalidade variando de 3% até mais de 50%. Idosos, crianças, grávidas e imunocomprometidos compõem o grupo de risco, portanto, pessoas desse grupo e contactantes de animais com leptospirose devem ter uma atenção redobrada em relação aos riscos ambientais (DAMBORG et al., 2016; HARTSKEERL; COLLARES-PEREIRA; ELLIS, 2011; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011).

Um esquema das possíveis rotas de infecção é apresentado na figura abaixo:



Embora os roedores ainda se apresentem como os mais importantes reservatórios animais, principalmente para o sorovar Icterohaemorrhagiae, autores apontam a importância de outros mamíferos na manutenção da leptospirose no ambiente. Os cães, principalmente de rua e de abrigos, são considerados hospedeiros reservatórios para *Leptospira interrogans* sorovar Canicola e podem representar um risco zoonótico para humanos expostos, assim como os roedores sinantrópicos (MIOTTO, 2016; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011). Animais que se recuperam da leptospirose podem continuar abrigando leptospiras virulentas em seus túbulos renais por longos períodos de tempo, contribuindo assim para a manutenção das leptospiras no ambiente (ADLER; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, 2010).

Damborg et al. (2016) apresentam que cães são importantes reservatórios em algumas regiões e que, apesar de haver notificações de pessoas e cães compartilhando mesmos sorovares, os riscos de infecção oriunda de pets são mais importantes quando do contato entre animais com infecção aguda e proprietário e profissionais da veterinária. Martins, Penna e Lilembaum (2012) argumentam que, embora os cães não tenham papel fundamental de manutenção da leptospirose humana, estes também sofrem com a doença oriunda de roedores, servindo, portanto, como sentinelas ambientais para a detecção da leptospirose.

Assim como na epidemiologia em cães, a de humanos também apresenta algumas diferenças geográficas quanto aos aspectos sociais da doença. Independente do país, humanos que realizam atividades que envolvam contato animal, como caça de espécies de animais silvestres, trabalho de matadouro, laticínios, prática veterinária e trabalho direto ou indireto com roedores selvagens e sinantrópicos apresentam maiores riscos. Mas, enquanto na Europa e América do Norte os seres humanos que realizam atividades recreativas, como natação, canoagem, pesca, espeleologia e escavação, são um grupo prontamente citados em discussões sobre leptospirose (SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011), no Brasil esse foco cai sobre a população negligenciada, com menos acesso ao saneamento básico, sem coleta adequada de

lixo e expostos a enchentes e animais sinantrópicos abundantes (DE FRANCESCO DAHER et al., 2017).

Avaliando a ocorrência de leptospirose humana em uma favela de Salvador, Bahia, usando esta como objeto de estudo da leptospirose em centros urbanos em países tropicais, Hagan et al. (2016) apresentam um estudo de coorte que acompanhou 1585 indivíduos onde obteve como resultado uma taxa anual de até 35 humanos infectados a cada 1000, sendo que o contato com ratos e contato com lama apresentaram-se como fatores de risco mais relevantes para a infecção. Neste estudo a *Leptospira interrogans* sorogrupo Icterohaemorrhagiae foi responsável por 90% das infecções.

Ainda como um complicador da relação entre sorovares de *L. interrogans* e diferentes espécies de hospedeiros, e consequentemente da epidemiologia da leptospirose, Hartskeerl et al. (2011) apontam que a vacinação massiva em animais pode alterar a distribuição dos sorovares nas espécies de hospedeiros.

Fisiopatologia

Após adentrar no organismo, devido à sua motilidade e capacidade de se ligar a múltiplos receptores nas células do hospedeiro, as leptospiplas rapidamente adentram a corrente sanguínea e estabelecem uma infecção sistêmica por via hematogênica (ANDRÉ-FONTAINE, 2006; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011; VAN DE MAELE et al., 2008). Elas se disseminam e se replicam em diversos tecidos, como fígado, baço, rins, trato urogenital, olhos e até mesmo sistema nervoso central (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015). Essa fase na corrente sanguínea é chamada de leptospiremia e pode persistir por até 10 dias, causando já nesse momento o início da resposta imunológica do hospedeiro, com formação de anticorpos neutralizantes que são observados de 7 a 8 dias após a infecção (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; VAN DE MAELE

et al., 2008). Devido ao seu menor potencial endotóxico, as leptospirosas geralmente não causam doença fulminante logo em seguida à infecção, quando comparada com outras bactérias gram-negativas (VAN DE MAELE et al., 2008).

Schuller et al. (2015) relatam que, no início da leptospiremia, a resposta imune é suprimida devido a presença de inibidores de ligação do sistema complemento em sua superfície, característica das espécies patogênicas. Já Hagigawa et al. (2015) apontam que cerca de 7 a 8 dias após a infecção, ainda durante a leptospiremia, já são observados anticorpos neutralizantes, como o IgM, que levam a eliminação rápida das bactérias da maioria dos órgãos, com exceção de locais imunoprivilegiados com olhos e túbulos renais, onde podem permanecer por muito mais tempo (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011; VAN DE MAELE et al., 2008). Os títulos de IgM geralmente aumentam dentro de 1 semana de infecção e atingem o pico de 14 dias após a infecção, já os títulos de IgG passam a estar circulantes a partir da segunda ou terceira semana após a infecção e atingem o pico em um mês de infecção (VAN DE MAELE et al., 2008).

O tempo e eficiência da depuração das leptospirosas, assim como a extensão das lesões dos órgãos e manifestações clínicas do hospedeiro, dependem da capacidade imunológica do hospedeiro naquele momento e da virulência do sorovar (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; VAN DE MAELE et al., 2008).

Azócar-Aedo et al. (2014) afirmam que a lesão da leptospirose ocorre primariamente no endotélio de pequenos vasos, porém Schuller et al. (2015) apontam que a maioria dos estudos em humanos e animais experimentais não suporta a tese de que a vasculite se apresenta como um evento primário constante responsável por danos teciduais. Os lipopolissacarídeos das leptospirosas estimulam a adesão de neutrófilos e ativação de plaquetas no hospedeiro, e as esfingomielinases, hemolisinas e porinas, expressas durante a infecção, causam vasculite e dano endotelial importante, que levam à isquemia localizada e alterações em órgãos diversos,

ocasionando diferentes manifestações clínicas. Alguns animais mostram apenas sinais de comprometimento renal e em outros a infecção pode passar despercebida, tornando-o um disseminador silencioso no ambiente (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Nos rins, as leptospiplas chegam por via hematológica e migram para o interstício, causando nefrite intersticiacional aguda, que é caracterizada pelo edema e vasculite. Após atingirem o interstício, as leptospiplas vão para os túbulos renais para então serem excretadas através urina (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015). O edema do tecido renal leva ao comprometimento do fluxo sanguíneo local, que por sua vez reduz a taxa de filtração glomerular e resulta em insuficiência renal aguda. Somado com a lesão do endotélio vascular pela endotoxemia, há o comprometimento do mecanismo de concentração renal com consequente isostenúria e hipostenúria. A presença das leptospiplas também inibem a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, levando a depleção de potássio urinário (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; VAN DE MAELE et al., 2008).

O tempo de excreção das leptospiplas varia dependendo do hospedeiro e do sorovar infectante, sendo que a infecção pelo sorovar Canicola ocasiona uma eliminação prolongada, chegando a anos de contaminação do ambiente. Nos túbulos, a colonização é mais facilitada devido à ausência do sistema complemento em seu interstício, o que leva à uma colonização persistente mesmo com a presença de anticorpos IgG (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; MIOTTO, 2016; SCHULLER et al., 2015).

Normalmente as leptospiplas afetam os rins e o fígado, mas também podem afetar a maioria órgãos utilizando-se basicamente dos mesmos mecanismos de toxicidade endotelial e cascata de inflamação, o que resulta em uma ampla variedade de apresentações da doença. Uma forma grave e emergente da doença, relatada em humanos e cães, é a síndrome hemorrágica pulmonar associada à leptospirose (SHPL), que trata-se de uma hemorragia

pulmonar grave causada por vasculite importante do tecido pulmonar, o que piora drasticamente o prognóstico do paciente (MURPHY, 2018; SCHULLER et al., 2015).

Sinais clínicos

As manifestações clínicas da leptospirose variam desde inaparente até o aparecimento de sintomas graves, e vão desde hiperagudas, com morte súbita, até crônicas, sendo que as hiperagudas ocorrem geralmente com leptospiremia maciça. A apresentação do quadro clínico é influenciada por fatores como idade (sendo os mais jovens geralmente mais severamente acometidos), resposta imune, fatores ambientais e virulência do sorovar. As manifestações mais comuns são inespecíficas, como letargia, anorexia, êmese, diarreia, febre e síndrome urêmica (ANDRÉ-FONTAINE, 2006; AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011).

Na fase aguda de leptospiremia, podem-se observar manifestações comuns em síndrome de resposta inflamatória sistêmica e sepse, tais como febre, letargia, tremores, paresia de membros por fraqueza muscular, êmese, desidratação, taquipneia, pulso irregular com evolução para choque nos pacientes terminais, que se caracteriza por depressão profunda, hipotermia, hipotensão, hipoglicemia. Quando há vasculite intensa com trombocitopenia e distúrbios nos fatores de coagulação, nota-se petéquias e sufusões, hematêmese, hematoquezia, melena, epistaxe, hiperemia escleral intensa com derrame e hifema (ANDRÉ-FONTAINE, 2006; AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011).

Nos casos de acometimento hepático com consequente colestase intra-hepática, pode-se notar icterícia, colúria e fezes hipocólicas. Em casos mais graves e crônicos, com cirrose, o paciente pode apresentar insuficiência hepática incluindo inapetência crônica, perda de peso, ascite e encefalopatia hepática. Muitas vezes, principalmente em infecções por leptospiras do sorogrupo *Icterohaemorrhagiae*, ocorre acometimento hepático e renal concomitantemente, o

que é conhecido como síndrome hepatonefrítica da leptospirose. Nessa síndrome há a soma das manifestações clínicas dos dois órgãos (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Quando da infecção por leptospiras do sorogrupo Canicola, um dos mais prevalentes no Brasil, não é comum o comprometimento hepático significativo, mas há predomínio do envolvimento renal. Nesse caso percebe-se mais frequentemente a presença de anorexia, êmese, desidratação e polidipsia e poliúria, raramente com pirexia. É comum que o animal apresente prostração intensa com paresia e hiperestesia paraespinal e abdominal, que pode ser atribuída à inflamação muscular, visceral e renal com uremia associada. Os rins podem estar discretamente aumentados e doloridos à palpação. Pode-se observar a evolução da doença com o débito urinário, a qual piora à medida que o animal apresenta oligúria ou anúria, com consequente síndrome urêmica. Nesses casos observaremos os sinais clássicos como gastroenterite urêmica, estomatite e necrose de língua, melena, encefalopatia urêmica e aumento da pressão arterial sistólica. Caso o paciente se recupere da infecção aguda ou subaguda, os rins podem voltar à sua funcionalidade normal em 2 a 3 semanas ou evoluir para doença renal crônica (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Quando há acometimento pulmonar, observa-se tosse e dispneia. Nos casos mais graves há crepitação à auscultação dos campos pulmonares devido pneumonia intersticial e hemorragia, hematêmese e respiração agônica. Tanto em cães quanto em humanos, tais manifestações estão relacionadas a um pior prognóstico (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Os animais com infecção crônica podem ser assintomáticos ou então apresentarem sintomas inespecíficos, semelhantes a de doenças comuns como a doença renal crônica. Então animais com doença renal crônica em ambientes de risco, tenham eles icterícia ou não, devem ter a leptospirose nos seus diagnósticos diferenciais (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; MURPHY, 2018; SCHULLER et al., 2015).

Diagnóstico

Como em cães a apresentação clínica é variável, inespecífica e muitas vezes, principalmente quando da infecção por *L. interrogans* sorovar Canicola, discreta, é importante que se faça uma boa anamnese para que se identifique o contexto biológico e os fatores de risco que incidem sobre o paciente (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011; VAN DE MAELE et al., 2008). No Brasil, saber se o animal vive em área rural ou urbana e se tem contato com roedores sinantrópicos ou silvestres faz parte da abordagem básica em uma consulta (DE FRANCESCO DAHER et al., 2017; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; PINTO; LIBONATI; LILENBAUM, 2017).

Devido à variedade de sinais também é importante que se considere a leptospirose como diagnóstico diferencial em casos de uveíte, febre aguda, hemorragia pulmonar, aborto, distúrbios de coagulação, hepatite aguda e doença renal (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011; VAN DE MAELE et al., 2008).

Patologia Clínica

Schuller et al. (2015) apontam que cerca de metade dos cães doentes apresentam anemia, geralmente leve à moderada. A anemia regenerativa pode ser secundária a coagulopatias, pela perda de sangue através do trato respiratório ou gastrointestinal (VAN DE MAELE et al., 2008), mas também pode ocorrer devido à inflamação ou hemólise secundária à toxemia (SCHULLER et al., 2015). A anemia pode também ser não regenerativa (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Na fase da leptospiremia pode-se encontrar leucopenia com possível desvio à esquerda, neutrofilia, linfopenia e monocitose, com evolução para leucocitose com característica típica de leucograma de estresse (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA,

2015; SCHULLER et al., 2015; VAN DE MAELE et al., 2008). A maioria dos pacientes apresenta algum grau de trombocitopenia (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; VAN DE MAELE et al., 2008), o que deve aumentar a suspeita de leptospirose quando presente em animais com insuficiência renal aguda, com ou sem lesão hepática (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; SCHULLER et al., 2015). A baixa contagem de plaquetas pode ser consequência de diversos fatores, tais como fagocitose pela célula de Kupfer, destruição imunomediada das plaquetas, sequestro esplênico e, principalmente, ativação, adesão e agregação endotelial. No paciente com distúrbio de coagulação, a trombocitopenia pode vir acompanhada por aumento do tempo de protrombina (TP) e do tempo de atividade da protrombina (TAP) (SCHULLER et al., 2015).

As alterações no perfil bioquímico incluem quase sempre aumento variável de ureia e creatinina séricas de acordo com a gravidade da doença. Com as alterações hepáticas, manifestam-se os aumentos das atividades séricas de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), creatinina fosfoquinase (CK) e de bilirrubinas séricas, principalmente a conjugada, quase sempre associados à azotemia (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; VAN DE MAELE et al., 2008). Schuller et al. (2015) apontam que há relatos de que 44% a 69% dos animais com leptospirose apresentaram aumentos da atividade creatina quinase e troponina I, sugerindo lesão esquelética e miocárdica, respectivamente.

Desequilíbrios eletrolíticos podem estar presentes devido diversos fatores como êmese, diarreia e distúrbios do trato urinário. Hipocalemia pode ocorrer devido perda renal e gastrointestinal, ou hipercalemia em caso de anúria. Também ocorre alterações com hiperfosfatemia e hiponatremia e hipocloremia. As alterações eletrolíticas juntamente com desidratação levam a distúrbios do equilíbrio ácido-base, sendo mais comum a acidose metabólica (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

As atividades enzimáticas da amilase e lipase podem estar aumentadas como consequência da diminuição da excreção renal, mas também em caso de pancreatite ou enterite (SCHULLER et al., 2015).

Pode também haver diminuição de albumina sérica em fase aguda, com aumento de globulinas, proteína C reativa e fibrinogênio (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015).

As seguintes alterações podem encontradas na análise de urina: densidade urinária \leq 1,029, isostenúria ou hipostenúria, glicosúria por necrosetubular aguda, proteinúria glomerular ou tubular, bilirrubinúria, presença de cilindros granulosos, relação proteína/creatinina urinária elevada, hematúria e, ocasionalmente, piúria. Devido ao tamanhos das leptospiros, elas não são visualizadas nos métodos rotineiros de análise de urina (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; VAN DE MAELE et al., 2008).

Exames de imagem não são o suficiente para diagnosticar leptospirose, mas podem ajudar a elucidar os processos patológicos do paciente. Assim como na medicina humana, as radiografias pulmonares apresentam opacidade com infiltrado alveolar focal inicialmente em região caudal bilateral e eventualmente com pequena coleção líquida pleural (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; VAN DE MAELE et al., 2008). Tais alterações podem estar presentes mesmo em pacientes sem manifestações clínicas respiratórias e são melhor visualizadas por tomografia computadorizada (SCHULLER et al., 2015). No exame ultrassonográfico pode-se observar renomegalia com dilatação da pelve renal, aumento de ecogenicidade do córtex e presença de coleção líquida ao redor dos rins (SCHULLER et al., 2015; VAN DE MAELE et al., 2008). Schuller et al. (2015) observam que outras alterações ultrassonográficas incluem alargamento e hipoeogenicidade do pâncreas quando há presença de pancreatite aguda, espessamento de parede gástrica e intestinal nas gastroenterites, hepatomegalia, esplenomegalia e, raramente, discreto aumento de linfonodos.

Todas as alterações citadas anteriormente auxiliam o veterinário a caminhar em direção à suspeita de leptospirose. No entanto, são necessários testes diagnósticos específicos para que se possa confirmar ou descartar o diagnóstico de leptospirose, pois os exames físicos e laboratoriais de rotina não são suficientes (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011). Por se tratar de uma zoonose, é responsabilidade do clínico, como medida de saúde pública, procurar confirmar sua suspeita clínica (SCHULLER et al., 2015).

Os testes etiológicos confirmatórios podem ser classificados em dois grupos: detecção de anticorpos produzidos pelo hospedeiro contra as leptospirosas ou detecção direta das espiroquetas em materiais biológicos por exame microscópico, cultivo bacteriano ou detecção de material genético (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011)

Testes de identificação de anticorpo

A técnica sorológica padrão de triagem recomendada pela OMS, tanto para humanos quanto para animais, ainda é o Teste de Soroaglutinação Microscópica (SAM), e é o mais utilizado para estudos epidemiológicos (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; PINTO; LIBONATI; LILENBAUM, 2017). O teste consiste em reagir diluições seriadas do soro do paciente com estirpes de leptospirosas vivas e viáveis, que devem ser representantes dos sorogrupos presentes no ambiente do paciente avaliado, para detectar se os anticorpos do paciente aglutinam os antígenos *in vitro* (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011). Essa observação é feita por microscopia de campo escuro (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014). Animais infectados apresentam mais de 50% de aglutinação, sugerindo a exposição a um sorovar pertencente ao sorogrupo correspondente, porém não necessariamente aquele sorovar testado no exame (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015).

A não especificidade do sorovar é uma grande limitação do SAM, não se podendo também descartar a possibilidade de reação cruzada entre sorogrupos. Apesar de ser um bom teste de triagem, ele ainda não é adequado para diagnóstico individual e também não é adequado para afirmar o estado de animal portador. Cães infectados podem ter anticorpos negativos na fase aguda da doença, e cães vacinados podem ter títulos altos. A dificuldade para se distinguir anticorpos IgM dos IgG também é uma limitação para se interpretar se o animal avaliado foi previamente vacinado, se está infectado ou se é reservatório (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; PINTO; LIBONATI; LILENBAUM, 2017; SCHULLER et al., 2015).

O teste de Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), têm sido cada vez mais usado para identificar os anticorpos IgM e IgG e apresenta-se mais sensível que o SAM para identificar a doença em seu início (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014). Por ainda faltarem estudos em pacientes bem caracterizados, Schuller et al. (2015) aconselham realizar o ELISA em conjunto com o SAM.

Apesar da sorologia ser comumente utilizada para o diagnóstico de leptospirose, a maioria dos testes sorológicos podem ser insuficientes na prática clínica, pois é importante que se conheça o sorovar ou mesmo o genótipo do agente infectante para que seja possível obter o diagnóstico etiológico definitivo e se submeter um menor risco de resultados falso-positivos ou falso-negativos. Nesse contexto, a sorologia foi parcialmente substituída por testes baseados em DNA para detecção de *Leptospira* spp em urina ou sangue para facilitar o diagnóstico e permitir o tratamento precoce (AZÓCAR-AEDO; SMITS; MONTI, 2014; HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015).

Detecção direta

A identificação direta por microscopia em campo escuro pode ser feita com preparado de urina fresca, mas, apesar de ser específico, tem baixa sensibilidade. As leptospiros também podem ser observadas em cortes histológicos de tecidos corados com impregnação de prata ou

por técnicas de imunohistoquímica em *imprints* de fígado e rim (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

A identificação direta por cultivo bacteriano é pouco utilizada devido ao crescimento lento das leptospiros e à susceptibilidade de contaminação da amostra, que só pode ser considerada negativa após 60-90 dias de cultura. No período inicial da doença, durante leptospiremia, a melhor amostra para cultura é a sanguínea coletada em frascos estéreis com heparina como anticoagulante e, após a leptospiremia (após 10 a 14 dias), a amostra ideal é a urina coletada por cistocentese para evitar contaminação e alcalinizada para pH acima de 8 (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

O exame de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) pode ser usado para diferenciar leptospiros patogênicos das saprofíticas, entretanto não permite diferenciar os sorovares patogênicos entre si, salvo algumas exceções. Apesar disso, o teste é considerado um bom método por permitir o diagnóstico precoce da infecção por leptospiros antes mesmo da detecção de anticorpos pela SAM e por auxiliar a identificação de animais portadores crônicos e assintomáticos, que podem não apresentar alterações em testes sorológicos (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Miotto (2016) mostrou que o método pode ser eficaz para identificar animais assintomáticos com excreção crônica e intermitente de leptospiros pela urina. As amostras de sangue e urina devem ser realizadas da mesma forma que para realização de cultura. Na prática clínica é comum realizar-se teste molecular em ambos os materiais biológicos, já que na maioria das vezes é impossível precisar o momento da infecção.

A sensibilidade e especificidade das reações de PCR variam de acordo com a metodologia usada e com a fase da infecção em que a amostra foi coletada. Podem-se verificar resultados falso-positivos e falso negativos, ou seja, é importante que se interprete o resultado paralelamente com o histórico e manifestações clínicas do paciente e também que não se

descarte a possibilidade de infecção mesmo se o resultado for negativo, o que pode acontecer devido a eliminação renal ser intermitente ou acondicionamento de amostras, assim como na cultura (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Exame post-mortem

Exames *post-mortem* em cães com suspeita de leptospirose se fazem importantes devido sua característica zoonótica e a necessidade de conhecimento de risco ambiental para a família a qual pertencia o paciente.

Achados de necrópsia podem incluir mucosas ictéricas e congestas, com petéquias difusas, que podem indicar o comprometimento hepático e da hemostasia. As mucosas também podem conter lesões típicas de uremia. Pode haver aumento de volume dos rins, acompanhado de palidez, aderência capsular e hemorragias subcapsulares, pontos brancos na região cortical, especialmente na junção corticomedular ou rins reduzidos e com lesões cicatriciais no caso de cronicidade. Microscopicamente pode-se observar necrose tubular, edema intersticial ou inflamação difusa, com presença de neutrófilos degenerados, células epiteliais mortas, macrófagos e poucos linfócitos e fibrose intersticial difusa (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

O fígado pode estar aumentado de volume, amarelado, friável e com bordos interlobares arredondados, com gravidade variável, às vezes com petéquias. Microscopicamente observa-se infiltrado celular predominantemente mononuclear, com áreas de necrose, vasculite hemorrágica e, às vezes, presença de leptospiros (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Tratamento

O tratamento do paciente com leptospirose tem como foco debelar a infecção por leptospira e minimizar os sintomas da doença através de terapia suporte. O tratamento antibacteriano recomendado é com penicilina e seus derivados e deve ser iniciado o quanto cedo

for possível, para reduzir a febre e a leptospiremia do paciente, reduzir a replicação das leptospiras e o potencial de evolução para doença grave. Apesar de debelar a leptospiremia, a depuração dos microorganismos instalados nos rins ainda é um desafio (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Inicialmente recomenda-se que os pacientes recebam a penicilina ou ampicilina por via parenteral devido à ocorrência de êmese, uremia e comprometimento hepático, que dificultam a farmacocinética do medicamento administrado por via oral. Além disso, o grau de azotemia é um fator limitante da dose a ser administrada devido à nefrotoxicidade das penicilinas. Após melhora das manifestações gastrointestinais, pode-se administrar o antibiótico por via oral, sendo geralmente escolhidas a amoxicilina ou doxiciclina para a continuação da terapia. O tratamento antimicrobiano também pode ser iniciado por via oral em cães com a forma subaguda ou crônica da doença, contanto que estejam se alimentando (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Pode-se utilizar inicialmente um derivado de penicilina intravenosa em pacientes com sinais gastrointestinais, que não aturam a terapia via oral, como por exemplo ampicilina a 20 a 30 mg /kg dado a cada seis a oito horas, ou amoxicilina em 20 a 30 mg / kg administradaa cada seis a oito horas. Pela praticidade de administração, prefere-se o uso de penicilina com sulbactan intravenosa nos primeiros dias (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

O uso precoce de doxiciclina é recomendado devido sua ação na eliminação rápida das leptospiras do tecido renal (SCHULLER et al., 2015). Miotto (2016) também mostrou eficácia de doxiciclina como terapia para animais crônicos e assintomáticos com leptospiúria, o que sugere que o fármaco pode ser eficaz para evitar contaminação do ambiente, animais e humanos. A recomendação é de doxiciclina a 5 mg/kg administrada a cada 12 horas ou 10 mg/kg administrados a cada 24 horas por 14 dias para todos os pacientes, bem como seus contactantes, para eliminar contaminação do ambiente (SCHULLER et al., 2015).

Além dos antibióticos, é imprescindível que se realize uma terapia suporte adequada para o quadro do paciente, a fim de melhorar o prognóstico e diminuir sequelas causadas pela doença. A terapia recomendada vai depender das manifestações que o paciente apresenta e a gravidade das mesmas (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Deve-se garantir que o paciente esteja hidratado, utilizando-se do suporte de soluções cristaloides quando necessário, bem como identificar e corrigir possíveis desequilíbrios eletrolíticos e de ácido-base. Também é importante a mensuração do débito urinário para identificar se há a presença de insuficiência renal aguda, procedimento que deve ser realizado com o animal devidamente hidratado. Uma vez identificada oligúria pode-se realizar diuréticos inicialmente osmóticos e, caso não haja resposta satisfatória, diuréticos mais potentes, com ação na alça de Henle (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Animais anúricos ou oligúricos possuem mau prognóstico e podem ser candidatos a diálise peritoneal ou hemodiálise, apesar de tais terapias ainda serem pouco acessíveis, principalmente para pacientes de contexto propício à leptospirose no Brasil, que geralmente são de famílias de pouco recurso financeiro (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

O suporte gastrointestinal deve incluir antiemético e protetores de mucosa. Indicava-se interrupção da alimentação até que se estabilizasse o funcionamento adequado do trato gastrointestinal (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015). Entretanto Brunetto et al. (2010) apontam que a alimentação precoce é fundamental para otimizar a recuperação de pacientes enfermos, considerando-se inclusive alimentação parenteral ou enteral por tubo esofágico ou nasoesofágico.

Caso haja presença de sinais de vasculite e trombocitopenia, como petéquias ou equimoses, deve-se fazer o suporte hemostático e reposição de fatores de coagulação. Animais que apresentam SHPL necessitam suporte com oxigenioterapia ou até mesmo de ventilação mecânica, porém o comprometimento hemorrágico pulmonar é indicativo de mau prognóstico

para sua recuperação, pois ainda não há tratamento que se mostre realmente eficaz e acessível (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015).

À semelhança do que ocorre em humanos infectados, o prognóstico melhora para os cães tratados intensiva e precocemente com antibióticos apropriados e fluidoterapia, a não ser que haja também a presença de complicações respiratórias. Pode-se acompanhar a melhora clínica junto com a melhora de concentrações séricas de ureia e de creatinina aos valores de referência, o que normalmente ocorre entre 10 e 14 dias desde o início do tratamento. Durante este período observa-se também a normalização das concentrações de bilirrubina e de tempo de coagulação (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011).

Prevenção

A profilaxia da leptospirose inclui a eliminação do estado de portador em relação ao sorovar *Canicola*, realizado por meio de tratamento com doxiciclina. Permanece nos tempos atuais a preocupação com os roedores sinantrópicos e silvestres, bem como animais domésticos, poderem ser portadores crônicos com infecção latente, eliminando os organismos intermitentemente e sendo permanentes fontes de infecção para cães e humanos. Dessa forma, faz-se necessário o controle do contato de cães e humanos com roedores, realizando a manutenção adequada do ambiente, como controle de resíduos, controle sanitário da água, hábitos de higiene, etc. Tais medidas mostram-se como fatores limitantes em populações com acesso limitado a recursos básicos como escoto, água tratada e coleta de lixo.

Além do manejo ambiental, discute-se o uso de vacinas e profilaxia antibiótica como formas eficazes de prevenção. No Brasil a vacinação do cão familiar contra leptospirose é uma importante medida para a prevenção da infecção dos membros da família a partir do cão infectado (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; MIOTTO, 2016)

Vacinação

A imunidade em leptospirose canina é basicamente do tipo humoral, embora existam indícios de envolvimento da imunidade celular. Os anticorpos são dirigidos contra LPS e proteínas associadas da membrana externa das leptospiros, cuja composição antigênica é variável conforme os sorogrupos e, assim, a imunidade é específica para o sorogrupo incluído na vacina, presumivelmente protegendo contra os sorovares desse sorogrupo. Entretanto, pode haver certo grau de reatividade cruzada entre os diferentes sorogrupos (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Cães vacinados desenvolvem anticorpos mais precocemente quando infectados por outras leptospiros patogênicas, se comparados com cães não vacinados e sua infecção resultante é mais benigna, já que a imunidade humoral é eficaz para proteção e limitação da infecção. As vacinas atuais que são amplamente utilizadas contêm bacterinas, que são bactérias inteiras inativadas quimicamente, e induzem imunidade pela opsonização das bactérias e apresentação de antígenos de membrana (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Antes de 1960, os sorovares *Icterohaemorrhagiae* e *Canicola* foram considerados responsáveis pela maioria dos casos de leptospirose canina mundialmente, o que resultou na introdução de uma vacina bivalente contra sorogrupos *Canicola* e *Icterohaemorrhagiae*, o que levou a uma queda significativa de infecção com sorovares que pertencem a esses sorogrupos base no teste de anticorpos MAT (SCHULLER et al., 2015).

Antígenos dos sorovares *Icterohaemorrhagiae* e *Canicola* ainda são considerados essenciais para a proteção dos cães, e as vacinas bivalentes contendo bacterinas de representante de cada um dos sorogrupos *Icterohaemorrhagiae* e *Canicola* foram as comercializadas durante muito tempo, eficazes em reduzir a prevalência e a gravidade da doença causada por esses sorovares (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015). Porém, essas vacinas induzem imunidade sorogrupo-específica, e apenas imunidade parcial a sorogrupos

heterologos (SCHULLER et al., 2015). Então, com o tempo, observou-se que, apesar da diminuição de casos de leptospirose canina envolvendo leptospiras dos dois sorogrupos mencionados, observou-se o aumento do envolvimento de outros sorogrupos, como *Grippotyphosa* e *Pomona* na etiologia da doença (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015). Assim, as vacinas bivalentes atuais não protegem suficientemente contra os sorovares responsáveis por muitas das infecções atuais em cães. O mesmo fenômeno de mudança de perfil ocorreu nos EUA e na Europa (SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011), só que com o aparecimento de sorovares diferentes dos nossos (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

As vacinas quadrivalente, aquelas que também contêm *Grippotyphosa* e *Pomona*, estão disponíveis nos EUA desde 2001 (SCHULLER et al., 2015). Atualmente essas vacinas também estão disponíveis do Brasil, mas ainda não está comprovada a real necessidade da vacina contra os dois últimos sorogrupos no país, já que não existem suficientes informações sobre ocorrência e prevalência de infecção por esses sorogrupos. O consenso europeu diz que dado o reconhecimento generalizado da leptospirose em cães que foram vacinados com vacinas bivalentes, o uso de vacinas quadrivalentes é recomendado na tentativa de aumentar o espectro de proteção.

No Brasil, o sorovar *Copenhageni* tem sido apontado como provável causa de casos de leptospirose em humanos e em cães (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; MIOTTO, 2016), mas acredita-se que a vacina com o sorovar *Icterohaemorrhagiae* deva proteger contra o *Copenhageni*, pelo menos parcialmente, uma vez que ambos são pertencentes ao mesmo sorogrupo.

A vacinação anual é recomendada para cães sob risco, independentemente da raça, com a compreensão de que a definição de risco pode variar geograficamente (SYKES et al., 2011). No Brasil, onde a infecção ocorre em cães rurais e urbanos de quintal, de regiões periféricas e em animais que têm acesso à rua em épocas de chuvas, todos os cães podem estar sob risco, e a vacina pode ser considerada parte de um protocolo de vacinação essencial (HAGIWARA;

MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011). Após uma vacinação básica com duas aplicações com intervalo de três a quatro semanas, recomenda-se a revacinação anual para todos os cães sob risco (SCHULLER et al., 2015).

Assim como em outras vacinas, a imunização correta de filhotes de cães requer a aplicação de três doses de vacina, sendo duas doses o mínimo necessário, com intervalos de 2 a 4 semanas entre as doses. Idealmente, os procedimentos de imunização devem iniciar-se às 9 semanas de idade, com doses subsequentes aplicadas com 12 e 15 semanas de idade, para se obter adequada imunidade mesmo na janela imunológica. Contraindica-se a vacinação antes de 9 semanas de idade a fim de se minimizar a intensidade das potenciais reações de hipersensibilidade pós-vacinais, porém rotineiramente o protocolo com múltiplas vacinas é iniciado muitas vezes às 6 semanas de idade (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015), então deve-se considerar a não inclusão da vacina contra a leptospirose na primeira dose das vacinas, com sua inclusão apenas nas vacinações subsequentes.

As vacinas têm sido demonstradas experimentalmente e a campo para proteger por pelo menos 12 meses (MURPHY, 2018; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011). Embora alguns veterinários recomendem a aplicação mais frequente em cães de risco muito alto (por exemplo, cães com contato direto com roedores em locais de alta prevalência), ainda não foi comprovada a necessidade de imunização em janelas de tempo menores que os 12 meses supracitados. Também faltam evidências para garantir o efeito protetor das vacinas de leptospirose para além de 12 meses (SCHULLER et al., 2015).

Atualmente ainda é aconselhado reiniciar um calendário básico de vacinação com duas doses administradas com três ou quatro semanas de intervalo em cães que não foram revacinados contra leptospirose há mais de 18 meses e estão expostos a riscos de infecção (SCHULLER et al., 2015).

A duração da imunidade em cães após a infecção natural não é bem elucidada, no entanto, os cães que já foram infectados uma vez correm o risco de exposição contínua à mesma

fonte ambiental e, portanto, podem ser expostos à infecção com sorovares de outros sorogrupos. Por esse motivo, a vacinação o mais rápido possível após a recuperação clínica é recomendada (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; SCHULLER et al., 2015).

Os animais a serem revacinados anualmente devem ser avaliados individualmente para se conhecer o potencial de risco, uma vez que há relatos e possibilidade de reação à vacinação. E deve-se sempre reforçar o papel dos proprietários de reduzir o acesso a locais com risco de infecção, como fontes externas de água, deixar alimento exposto no ambiente aberto, etc.

A preocupação com reações adversas tem sido levantada em relação ao desenvolvimento de reações anafiláticas em cães após a vacinação contra a leptospirose, especialmente em alguns cães de raça pequena, que são mais suscetíveis a reações vacinais de forma geral, entretanto sabe-se que tais reações podem ocorrer em qualquer raça (SCHULLER et al., 2015). Schuller et al (2015) e Sykes et al. (2011) afirmam haver evidências, relatadas por veterinários e pela indústria, de que a prevalência dessas reações está diminuindo, e agora aproxima-se à taxa de reações induzidas por demais vacinas sabidamente seguras. Em um estudo sobre reações agudas de vacinas em cães nos EUA utilizando um grande banco de dados, as vacinas que continham o antígeno *Leptospira* não se apresentaram mais reativas do que outras vacinas para cães (SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011).

As vacinas para cães devem ser continuamente validadas para sua eficácia, e novas vacinas devem ser desenvolvidas para garantir a cobertura de sorovares específicos da região (DAMBORG et al., 2016).

Cuidados hospitalares

Por tratar-se de uma zoonose, o manejo hospitalar de um paciente com suspeita ou diagnóstico fechado de leptospirose deve ser feito com cautela e atenção às boas práticas de biossegurança para minimizar ao máximo quaisquer chances de infecção entre animais ou

animal-humano. É preciso atentar-se ao fato de que as manifestações clínicas podem ser bem inespecíficas, logo, a anamnese deve ser minuciosa (principalmente histórico de vacinação e ambiente) e manter os cuidados até que se descarte a suspeita da infecção (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Uma vez diagnosticado, deve-se avaliar por PCR a urina do animal e o tratamento antimicrobiano deve ser iniciado o mais cedo possível com doxiciclina para interromper a excreção de leptospiras. (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; MURPHY, 2018; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011). As gaiolas desses animais devem conter etiqueta de identificação com aviso visível de suspeita ou diagnóstico de leptospirose e o contato com pessoas grávidas ou imunocomprometidas com o animal deve ser evitado ao máximo (MURPHY, 2018; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011). Todo o pessoal que possa ter contato direto ou indireto com um paciente suspeito deve ser avisado sobre riscos, isso inclui pessoal de laboratório que lida com fluidos corporais ou tecidos e os encarregados da limpeza hospitalar (SCHULLER et al., 2015).

Apesar de se assumir classicamente que a leptospiúria cessa após os primeiros dias de tratamento com antibióticos, alguns relatos e estudos encontraram leptospiras na urina após um período de tratamento apropriado, o que levou o consenso europeu de 2015 a aconselhar cautela ao lidar com os pacientes em tratamento e também a apontar necessidade de estudos mais aprofundados sobre o tema (SCHULLER et al., 2015).

As leptospiras são sensíveis à radiação UV, ambiente seco e desinfetantes de rotina, como água sanitária 10% e amônia quaternária. Deve-se limpar rapidamente superfícies contaminadas por urina com desinfetantes apropriados para inativar as leptospiras, sem utilizar água com pressão para evitar aspersão. Após limpeza, secar totalmente as superfícies. É necessário o uso de equipamentos de proteção individual para manejo do paciente, como luvas de procedimento, sempre lavando as mãos antes e depois do uso de luvas para manipulação do paciente, aventais preferencialmente descartáveis, máscara e até mesmo óculos de proteção ou "*faceshield*" em momentos que há risco de aspersão de urina, como durante a manipulação de sonda uretral,

coleta de materiais biológicos e durante limpeza da urina, trocas de roupa de cama e limpeza da gaiola. Todos os fluidos corporais de cães afetados devem ser tratados como resíduos médicos, seus cobertores e roupas usadas armazenados em sacos brancos de materiais biológicos infectantes deve-se tomar extremo cuidado ao manusear agulhas na hora da coleta de sangue ou quaisquer procedimentos em que tenha risco de contaminação pelo sangue do paciente (MURPHY, 2018; SCHULLER et al., 2015; SYKES et al., 2011).

A sondagem uretral ou cateterismo vesical de pacientes com leptospirose é altamente recomendada tanto para monitoração do débito urinário quanto para diminuir a contaminação do ambiente. O ideal é que seja utilizada sondagem apropriada para longos períodos, como a sonda de “Foley”, que pode ser utilizada por mais tempo que as sondas uretrais para sondagem intermitente e possuem menor risco de extravasamento. As sondas devem ser acopladas a um sistema fechado de armazenamento para mensuração e proteção de contaminação do ambiente e da bexiga urinária do paciente por agentes externos (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

A movimentação do paciente pelo hospital deve ser minimizada e, quando necessárias, realizada em macas, porém nos casos em que não é possível manter o cateterismo vesical, é recomendado que o animal seja frequentemente levado para fora do ambiente hospitalar para urinar em um ambiente restrito, longe de locais de passagem e fácil de ser desinfetado.

Cuidados domésticos

Os proprietários de um animal diagnosticado com leptospirose devem ser aconselhados praticar higienização das mãos após manuseio do paciente e de seus potes de água e alimento, usar luvas quando for limpar a urina e usar rotineiramente desinfetantes domésticos que inativem as leptospiras na urina, como água sanitária a 10% (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; MURPHY, 2018).

Geralmente os cães que desenvolvem leptospirose aguda são hospedeiros acidentais e não desenvolvem o estado de portador crônico. Segundo Hagiwara et al. (2015), são raros os relatos de transmissão da leptospirose de hospedeiros acidentais para outros animais e os poucos casos existentes não foram substancialmente comprovados por métodos moleculares (livro MM). Porém animais contactantes estão expostos ao mesmo ambiente que o infectado e podem ter acesso à mesma fonte de infecção mesmo que não adquiram a doença do paciente. Recomenda-se então o tratamento dos cães contactantes que convivem com o cão doente e que podem ter sido expostos à fonte de leptospirose no meio ambiente, mesmo que assintomáticos, idealmente com monitoramento do título de anticorpos, com intervalo de 15 dias. O antimicrobiano indicado é a doxiciclina, na dose de 5 mg/kg VO, a cada 12 h, por 14 dias (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015; MURPHY, 2018; SYKES et al., 2011).

Os veterinários devem aconselhar os donos de cães com suspeita de leptospirose a procurar prontamente orientação médica para terem mais informações sobre a doença em humanos (SCHULLER et al., 2015). Os proprietários devem ser informados de que seu cão provavelmente contraiu leptospirose através de contato direto ou indireto com animais sinantrópicos ou silvestres, o que poderia representar um risco contínuo para infecção humana ou de animais domésticos contactantes (SCHULLER et al., 2015). Também devem ser instruídos a lavar as mãos depois de manusear seu animal de estimação e usar luvas ao limpar derramamentos de urina até que o curso da terapia antimicrobiana seja concluído. Desinfetantes domésticos de rotina devem ser usados para limpar derramamentos de urina, e cães devem ser levados para fora para urinar em um lugar que nenhum outro animal de estimação ou humanos provavelmente terá acesso (SCHULLER et al., 2015).

Mesmo nos casos de morte súbita, quando há suspeita de leptospirose, é importante que se busque o diagnóstico para que a família tenha conhecimento se há risco ambiental de contrair a doença futuramente e poder realizar as mudanças necessárias em seu manejo para com animais e ambiente (HAGIWARA; MIOTTO; KOGIKA, 2015).

Abordagem de Saúde Única

Através da Instrução Normativa Nº 50, de 24 de setembro de 2013, o Ministério da Agricultura, historicamente voltado a gestão da saúde animal em animais de produção, aloca a leptospirose na categoria 4 de doenças com notificação obrigatória, classificando-a como “Doença que requer notificação mensal de qualquer caso confirmado” e delegando a gestão destas notificações aos Serviços Veterinários estaduais. Apesar da definição da leptospirose como doença de notificação obrigatória, o próprio MAPA não disponibiliza dados de ocorrência das doenças da categoria 4 em seu website. No sistema de notificação de doenças animais, o SISBRAVET, acessado através do website da Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, por exemplo, não é possível realizar a notificação de casos de leptospirose em cães. Este exemplo evidencia a zona cinza na qual se encontra a leptospirose, onde, apesar de haver importância na saúde humana, não há comunicação entre os sistemas de gerenciamento com a saúde animal.

Em seu “Manual de Vigilância, Prevenção e Controle de Zoonoses”, ao descrever processos de vigilância ativa para as zoonoses, o Ministério da Saúde salienta a importância da

“articulação sistemática com serviços e instituições públicas e privadas que, de alguma forma, trabalham com animais ou amostras biológicas de animais, tais como: consultórios, clínicas e hospitais veterinários, pet shops, órgãos ambientais, órgãos da agricultura, órgãos e entidades de proteção animal, laboratórios, universidades, entre outros, de modo que se identifique oportuna e precocemente a introdução de uma zoonose em uma determinada área ou seu risco iminente.”
(BRASIL, 2016)

Apesar do reconhecimento da importância da atuação de entidades veterinárias para a saúde pública, ainda há gargalos importantes para a efetiva participação destes entes na prática de ações de Saúde Única. A inexistência de canais acessíveis de notificação, bem como o baixo nível de conscientização dos médicos veterinários podem estar relacionados à essa falta integração entre a saúde animal e saúde humana, ocasionando assim prejuízos à saúde humana.

Através da análise da ecologia das zoonoses Karesh et al. (2012) apresentam uma visão sobre os aspectos gerais de zoonoses que tem que ser levados em consideração na aplicação de medidas de controle. Nesta revisão os autores salientam a influência que as mudanças climáticas e ambientais, relacionadas à urbanização e desenvolvimento, tem sobre o desenvolvimento das zoonoses no ambiente.

O papel dos componentes social e ambiental na leptospirose é bastante evidente e bem documentados. Fatores de risco representados pela pluviosidade associada a enchentes, acesso a saneamento básico e serviços de saúde são documentados em literatura (ERICKSON, 2017; HAGAN et al., 2016). Assim como outras doenças negligenciadas, a leptospirose apresenta-se como uma doença relacionada à pobreza e falta de acesso à estrutura, portanto o combate à doença não compete exclusivamente à medicina veterinária. Porém, assim como em outras DN, principalmente as zoonoses, o veterinário tem competência e responsabilidade no processo de vigilância destas doenças e de orientação de tutores e da população em geral, atuando como agente de saúde pública e auxiliando na mitigação do fardo que estas doenças representam.

Referências

- ACHA, P.; SZYFRES, B. Zoonosis Y Enfermedades Transmisibles Comunes Al Hombre Y a Los Animales. Volumen I: Bacteriosis Y Micosis. **Organización Panamericana de la Salud**, v. 1, n. 580, p. 76–252, 2001.
- ADLER, B.; DE LA PEÑA MOCTEZUMA, A. Leptospira and leptospirosis. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 3–4, p. 287–296, 2010.
- ANDRÉ-FONTAINE, G. Canine leptospirosis-Do we have a problem? **Veterinary Microbiology**, v. 117, n. 1, p. 19–24, 2006.
- AZÓCAR-AEDO, L.; SMITS, H. L.; MONTI, G. Leptospirosis in dogs and cats: Epidemiology, clinical disease, zoonotic implications and prevention. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v. 46, n. 3, p. 337–348, 2014.
- BRASIL. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p. 200–202, 2010.
- BRASIL. **Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. v. 1
- BRUNETTO, M. A. et al. Effects of nutritional support on hospital outcome in dogs and cats. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 20, n. 2, p. 224–231, 2010.
- COSTA, F. et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9, 2015.
- DAMBORG, P. et al. Bacterial Zoonoses Transmitted by Household Pets: State-of-the-Art and Future Perspectives for Targeted Research and Policy Actions. **Journal of Comparative Pathology**, v. 155, n. 1, p. S27–S40, 2016.
- DE FRANCESCO DAHER, E. et al. Changing patterns in leptospirosis: a three-decade study in Brazil. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 60, p. 4–10, 2017.
- ERICKSON, T. Epidemiology of Leptospirosis in Mesoamerica: Historical Perspectives on One Health Transmission. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 4, n. 2, p. 62–69, 2017.
- HAGAN, J. E. et al. Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 10, n. 1, 2016.
- HAGIWARA, M. K.; MIOTTO, B. A.; KOGIKA, M. M. Leptospirose. In: JERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P. DE;; KOGIKA, M. M. (Eds.). . **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: [s.n.].
- HARTSKEERL, R. A.; COLLARES-PEREIRA, M.; ELLIS, W. A. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: Dynamics of infection in the changing world. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 17, n. 4, p. 494–501, 2011.
- HOTEZ, P. J. et al. Control of Neglected Tropical Diseases. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 10, p. 1018–1027, 2007.
- KARESH, W. B. et al. Ecology of zoonoses: Natural and unnatural histories. **The Lancet**, v. 380, n. 9857, p. 1936–1945, 2012.

MARTINS, G.; PENNA, B.; LILENBAUM, W. Correspondence. **Epidemiology and Infection**, v. 140, n. 2, p. 207–209, 14 fev. 2012.

MCPHERSON, A. et al. Exploring governance for a One Health collaboration for leptospirosis prevention and control in Fiji: Stakeholder perceptions, evidence, and processes. **International Journal of Health Planning and Management**, v. 33, n. 3, p. 677–689, 2018.

MIOTTO, B. A. **Study of urinary shedding and identification of chronic carriers of pathogenic leptospires in dogs kept in public or private animal shelters of metropolitan São Paulo area**. [s.l.] Universidade de São Paulo, 2016.

MOHAMMED, H. et al. LEPTOSPIRA: Morphology, Classification and Pathogenesis. **Journal of Bacteriology & Parasitology**, v. 2, n. 6, p. 6–9, 2011.

MURPHY, K. Dealing with leptospirosis in dogs. **Veterinary Record**, v. 183, n. 12, p. 384–385, 2018.

OMS. **One Health**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/one-health>>. Acesso em: 9 jan. 2020a.

OMS. **Control of Neglected Tropical Diseases**. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases>>. Acesso em: 8 jan. 2020b.

OMS. **Zoonoses**. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/zoonoses/en/>>. Acesso em: 8 jan. 2020c.

PINTO, P. S.; LIBONATI, H.; LILENBAUM, W. A systematic review of leptospirosis on dogs, pigs, and horses in Latin America. **Tropical Animal Health and Production**, v. 49, n. 2, p. 231–238, 2017.

RABINOWITZ, P. M. et al. Toward proof of concept of a one health approach to disease prediction and control. **Emerging Infectious Diseases**, v. 19, n. 12, p. 1–22, 2013.

RYU, S. et al. One health perspectives on emerging public health threats. **Journal of Preventive Medicine and Public Health**, v. 50, n. 6, p. 411–414, 2017.

SCHULLER, S. et al. European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 56, n. 3, p. 159–179, 2015.

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

TAYLOR, L. H.; LATHAM, S. M.; WOOLHOUSE, M. E. J. Risk factors for human disease emergence. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 356, n. 1411, p. 983–989, 2001.

VAN DE MAELE, I. et al. Leptospirosis in dogs: A review with emphasis on clinical aspects. **Veterinary Record**, v. 163, n. 14, p. 409–413, 2008.