

Leptospirose Canina

Mitika K. Hagiwara

Prof. Titular

Dep. de Clínica Médica – FMVZ-USP

As leptospiras patogênicas são encontradas habitando o tecido renal de mamíferos e outros animais (hospedeiros naturais), nos quais não causa aparentemente nenhum dano^{7,13,37}. Entretanto, essas leptospiras, de acordo com a virulência e patogenicidade, podem causar infecção e doença em outros mamíferos, incluindo o cão e o homem, que se constituem nos hospedeiros acidentais¹⁹.

No ambiente, sobrevivem bem em terrenos úmidos, pântanos, córregos, lagos e estábulos com excesso de detritos e umidade. Multiplicam-se bem em pH 7,2 a 7,4 e em temperaturas de 10 a 34 °C. São muito sensíveis ao pH ácido e a dessecação. Os hospedeiros naturais ou acidentais adquirem a infecção em contato com as leptospiras do meio ambiente. A promiscuidade entre os cães errantes ou cães mantidos em grupos em abrigos propicia a manutenção e a transmissão de leptospira, no caso específico, o sorovar canicola ou mesmo, outro sorovar que eventualmente o cão esteja albergando^{20,26,31}.

PONTOS CHAVE

1. As leptospiras patogênicas são encontradas habitando o tecido renal de mamíferos e outros animais (hospedeiros naturais), nos quais não causa aparentemente nenhum dano^{7,13,37}. Entretanto, essas leptospiras, de acordo com a virulência e patogenicidade, podem causar infecção e doença em outros mamíferos, incluindo o cão e o homem, que se constituem nos hospedeiros acidentais¹⁹.
2. O cão é considerado o hospedeiro natural do sorovar canicola e o rato de esgoto (*Rattus norvegicus*) o hospedeiro natural dos sorovares icterohaemorrhagiae, copenhageni e pyrogenes. O sorovar pomona tem como hospedeiro natural o suíno, bovino e gambá, enquanto o sorovar grippotyphosa é encontrado habitando o rim de animais silvestres como o rato almiscarado, lebre, marta, hamster, gambá entre outros.
3. A ocorrência de diferentes sorovares de leptospira nos animais domésticos e no cão, está na dependência dos hospedeiros naturais (reservatórios) existentes no ecossistema onde vive o hospedeiro acidental.
4. A infecção do cão por outros sorovares está na dependência da existência do portador natural nas proximidades, em quantidade suficiente para contaminar o meio ambiente. Por exemplo, cães que adquirem a infecção pelo sorovar grippotyphosa são os cães de caça ou que residem em áreas suburbanas, onde podem ser encontrados os roedores e outros mamíferos silvestres.
5. A reação de soroaglutinação microscópica (SAM) é o teste recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o diagnóstico da leptospirose¹⁹. Os anticorpos formados no animal são dirigidos contra o sorovar específico; entretanto, existem reações cruzadas entre diferentes sorovares e, assim, o cão pode ser reagente a vários sorovares simultaneamente, dificultando a identificação do sorovar mais prevalente (responsável pela doença)³⁷.
6. As vacinas utilizadas mundialmente para o cão contêm antígenos que imunizam contra os sorovares icterohaemorrhagiae e canicola, os mais prevalentes na maior parte do globo terrestre.
7. O aumento de antígenos aumenta também a probabilidade de reações colaterais ou reações de hipersensibilidade. Assim, as vacinas caninas contra a leptospirose devem conter apenas os antígenos que promovam proteção para os sorovares prevalentes naquela região.

O cão é considerado o hospedeiro natural do sorovar canicola e o rato de esgoto (*Rattus norvegicus*) o hospedeiro natural dos sorovares icterohaemorrhagiae, copenhageni e pyrogenes. O sorovar pomona tem como hospedeiro natural o suíno, bovino e gambá, enquanto o sorovar grippotyphosa é encontrado habitando o rim de animais silvestres como o rato almiscarado, lebre, marta, hamster, gambá entre outros.

O bovino é o hospedeiro natural do sorovar hardjo, entretanto esse mesmo sorovar pode causar aborto entre o gado bovino.

A ocorrência de diferentes sorovares de leptospira nos animais domésticos e no cão, está na dependência dos hospedeiros naturais (reservatórios) existentes no ecossistema onde vive o hospedeiro acidental.

No Brasil, os sorovares canicola, pyrogenes, grippotyphosa, pomona, ballum, australis, mangus, wolffi, swajizak, brasiliensis, guaratuba, gauicurus e goiano foram isolados de animais silvestres, roedores e marsupiais^{7,29}.

A LEPTOSPIROSE NO CÃO

Duas formas clínicas de leptospirose são conhecidas no cão há mais de um século:

1. A leptospirose causada pelo sorovar icterohaemorrhagiae, que se caracteriza pelo grave comprometimento hepático e renal¹¹. A evolução é aguda, principalmente nos cães mais jovens, culminando com o óbito em poucos dias. O sintoma mais evidente é a icterícia^{10,37}. Febre, mialgia, prostração e com a evolução do processo, o cão pode apresentar anúria, oligúria ou poliúria, indicando diferentes graus de comprometimento renal^{21,22}. Em geral o

animal morre por insuficiência renal e uremia. Sintomas gastroentéricos, mais freqüentes na forma anictérica causada pelo sorovar canicola, também podem ser observados. Nem todos os animais apresentam a forma ictérica e nesse caso, torna-se impossível diferenciar a doença daquela causada pelo sorovar canicola ou outros menos patogênicos. A infecção pode também ser assintomática, havendo no entanto, a eliminação das leptospiras na urina, por um período variável de tempo. Os sorovares copenhageni e pyrogenes, que estão classificados no mesmo sorogrupo ao qual pertence o sorovar icterohaemorrhagiae também causam no cão e em humanos, a forma ictérica e hemorrágica da leptospirose, de evolução grave e muitas vezes, fatal.

2. A doença causada pelo sorovar canicola foi denominada de Moléstia de Stuttgart, por ter sido descrita inicialmente naquele local. A manifestação clínica da infecção se relaciona ao comprometimento renal, sem haver sintomas de comprometimento hepático¹⁰. A icterícia não é observada nesses casos e a evolução é mais lenta. Os sintomas predominantes são aqueles relacionados com insuficiência renal progressiva e uremia: perda de peso, poliúria, desidratação, emese, diarreia (nem sempre), ulcerações na cavidade oral e necrose da língua, nos casos mais avançados. A infecção pode ser inaparente. As leptospiras alcançam o interstício renal onde permanecem por longo tempo, causando nefrite intersticial crônica, com a eliminação das leptospiras para o meio ambiente. Como resultado final, instala-se a falência renal, meses ou anos mais tarde.

Ocasionalmente, o cão pode ser infectado por outros sorovares⁶. Do cão já foram isolados os seguintes sorovares: icterohaemorrhagiae, canicola, pomona, autumnalis, grippotyphosa, pyrogenes, copenhageni, bratislava e bataviae^{19,23}.

A doença causada por esses sorovares varia entre a forma grave, com icterícia e insuficiência renal até a forma assintomática, em que o cão pode albergar a leptospira no rim, eliminá-la para o meio ambiente, contribuindo assim para a infecção de outros animais, inclusive o homem, que vivem no mesmo ambiente. Existem também evidências sorológicas de que outros sorovares também podem infectar o cão, como revelam os inquéritos epidemiológicos realizados ao redor do mundo, em diferentes ocasiões^{8,1,4,14,33,36}.

A maior prevalência da infecção pelo sorovar icterohaemorrhagiae ao redor do mundo pode ser explicada pela distribuição universal do rato de esgoto, principalmente nos locais onde as condições sanitárias do meio ambiente são mais precárias. No Brasil, aparentemente, prevalece a infecção pelo sorovar copenhageni, tanto no homem quanto no cão^{17,24,28}.

A infecção do cão por outros sorovares está na dependência da existência do portador natural nas proximidades, em quantidade suficiente para contaminar o meio ambiente. Por exemplo, cães que adquirem a infecção pelo sorovar grippotyphosa são os cães de caça ou que residem em áreas suburbanas, onde podem ser encontrados os roedores e outros mamíferos silvestres.

Constituem-se, portanto em fatores de risco para a leptospirose canina^{35,27,38}:

- A densidade populacional do reservatório natural e o ecossistema onde vive o cão
- Uso do cão (caça, guarda, pastoreio, recreação, etc...).
- As más condições sanitárias do ambiente onde vive o animal
- Períodos de elevada precipitação pluviométrica, quando as condições de umidade favorecem a sobrevivência das leptospiras patogênicas, fora de seu habitat normal (tecido renal).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da leptospirose³ é estabelecido por:

1. Isolamento do agente por meio da hemocultura ou da urocultura.
2. Sorologia pareada, com uma amostra de soro obtido na fase aguda e outra na fase de convalescença. A soroconversão ou uma diferença de 4 diluições entre a primeira e a segunda amostra indica infecção aguda. Por exemplo, título 100 na fase aguda e 800 na fase de convalescença, para o mesmo sorovar.
3. Na prática, por ser difícil a obtenção de amostras pareadas de soro, a sintomatologia e o título 800 para o sorovar suspeito são altamente sugestivos de leptospirose.

A reação de soroaglutinação microscópica (SAM) é o teste recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para o diagnóstico da leptospirose¹⁹. Os anticorpos formados no animal são dirigidos contra o sorovar específico; entretanto, existem reações cruzadas entre diferentes sorovares e, assim, o cão pode ser reagente a vários sorovares simultaneamente, dificultando a identificação do sorovar mais prevalente (responsável pela doença)³⁷.

Na bateria de antígeno é incluído pelo menos um representante de cada um dos sorogrupos existentes. Quando nem todos os sorogrupos estão presentes, a infecção por sorovares do grupo não representado na bateria de antígenos passa despercebida. Nos Estados Unidos e no Canadá, a maior parte dos laboratórios das Universidades inclui apenas os sorovares bratislava, canicola, icterohaemorrhagiae, pomona, hardjo e grippotyphosa na bateria de antígenos da reação de SAM.

TRATAMENTO

As leptospirosas são suscetíveis à maioria dos antibióticos, sendo indicados a penicilina, doxiciclina e tetraciclina entre outros¹⁰.

IMUNOPROFILAXIA

A imunidade na leptospirose canina é basicamente do tipo humoral. A imunidade é sorovar-específica e em menor extensão, pode ser específica do sorogrupo. As vacinas atualmente utilizadas contêm bacterinas (bactérias inteiras inativadas quimicamente) e induzem imunidade pela opsonização das bactérias o que resulta na apresentação de antígenos de membrana (lipopolissacarídeo e proteínas da membrana externa). Outras vacinas contêm antígenos protéicos da membrana externa (vacinas de subunidades).

As vacinas utilizadas mundialmente para o cão contêm antígenos que imunizam contra os sorovares icterohaemorrhagiae e canicola, os mais prevalentes na maior parte do globo terrestre.

A utilização extensiva dessas vacinas na Europa e nos Estados Unidos diminuiu consideravelmente os casos de leptospirose causados por esses sorovares. Em contrapartida, outros sorovares passaram a ser detectados no cão, como consequência do contato do cão com os reservatórios (animais silvestres) ou com o meio contaminado, onde vivem os portadores naturais. Sorovares como pomona, grippotyphosa, bratislava e outros já foram identificados em cães com leptospirose.

Quando a prevalência da infecção por esses sorovares ou por outros for significativa, justifica-se o uso de vacinas específicas, por causa do risco de exposição por parte do cão.

Por outro lado, o aumento de antígenos aumenta também a probabilidade de reações colaterais ou reações de hipersensibilidade. Assim, as vacinas caninas contra a leptospirose devem conter apenas os antígenos que promovam proteção para os sorovares prevalentes naquela região.

DURAÇÃO DA IMUNIDADE PÓS-VACINAL

Não se conhece ao certo a duração da imunidade dada pelas vacinas¹⁶. Como na maior parte das vezes, o título de anticorpos praticamente torna-se nulo em 3 a 9 meses após a vacinação¹⁸, acredita-se que a imunidade pós-vacinal também seja curta, recomendando-se dose de reforço a cada 6 meses para os animais que estão altamente expostos ao risco da infecção. Isto significa que a recomendação de imunização anual pode deixar os cães desprotegidos por algum tempo, antes da aplicação da próxima dose do imunógeno e se o animal for exposto ao risco, poderá adquirir a infecção.

A vacina protege contra o desenvolvimento da doença, mas nem sempre previne contra instalação das leptospirosas no rim⁵. Nessas condições o cão não adoece, mas apresenta leptospirose por algum tempo, na dependência do sorovar e da resistência do cão. O cão torna-se um portador, condição essa que somente pode ser resolvida com o uso de antibióticos.

EXISTE PROTEÇÃO CRUZADA ENTRE OS SOROVARES?

A imunidade desenvolvida é específica do sorovar, porém parece existir certo grau de reatividade cruzada entre os diferentes sorogrupos. Isto pode ser observado pelas reações cruzadas entre alguns sorovares, quando se procede à reação de aglutinação microscópica.

Cães vacinados com as vacinas comerciais, desenvolvem anticorpos mais precocemente quando infectados por outros sorovares patogênicos, quando comparados aos cães não vacinados e a infecção resultante é mais benigna⁹.

Também se demonstrou que existe uma proteção *in vivo* entre algumas cepas virulentas de grippotyphosa, icterohaemorrhagiae, canicola e pomona. O efeito de proteção cruzada é compartilhado por antígenos não-LPS de pelo menos três sorogrupos (canicola, icterohaemorrhagiae e autumnalis). O extrato total bacteriano pode induzir uma proteção completa contra os desafios homólogos e proteção parcial contra os desafios heterólogos. As frações LPS protegem contra os desafios homólogos, mas não contra os desafios heterólogos, enquanto o extrato protéico induz significativa proteção contra ambos os tipos de desafio, indicando que a proteção cruzada entre os sorovares está relacionada às proteínas da membrana externa.^{32,21}

AS VACINAS SÃO ISENTAS DE RISCO?

As vacinas contra leptospirose são constituídas por leptospirosas mortas (bacterinas) ou por antígenos protéicos da membrana externa e, portanto, não há a mínima possibilidade de haver a colonização do rim. São portanto, extremamente seguras. Entretanto, as vacinas contra leptospirose não estão isentas dos riscos de reação colateral. As reações de hipersensibilidade que podem ser desencadeadas estão associadas a resquícios de proteína do meio de cultura, no qual as bactérias foram cultivadas. Cada componente vacinal (sorovar) é cultivado isoladamente e preparado como antígeno vacinal. O cultivo de bactérias em meios isentos de proteína ou as vacinas purificadas, contendo apenas os antígenos protéicos necessários, são providências que podem minimizar as reações colaterais.

MEDIDAS PROFILÁTICAS GERAIS

A prevenção da leptospirose canina não se baseia exclusivamente na imunoprofilaxia. As medidas sanitárias gerais, como o controle dos roedores, limpeza do ambiente, com a remoção dos resíduos sólidos e líquidos, a restrição de acesso ao ambiente externo ao domicílio, principalmente nos períodos de maior precipitação pluviométrica, em que ocorrem enchentes e formação de coleções líquidas residuais nas quais as leptospirosas permanecem viáveis por um período maior de tempo, são medidas importantes para reduzir as chances de contaminação dos animais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) AVILA, M. O.; FURTADO, L. R. I.; TEIXEIRA, M. M.; ROSADO, R. L. I.; MARTINS, L. F. S.; BROD, C. S. Aglutininas anti-leptospíricas em cães na área de influência do centro de controle de zoonoses, Pelotas, RS, Brasil, no ano de 1995. **Ciência Rural**. v. 28, n. 1, p. 107-110, 1998.
- 2) BIRNBAUM, N.; BARR, S. C.; CENTER, S. A.; SCHERMERHORN, T.; RANDOLPH, J. F.; SIMPSON, K. W. Naturally acquired leptospirosis in 36 dogs: serological and clinicopathological features. **Journal of Small Animal Practice**. v. 39, p. 231-236, 1998.
- 3) BOLIN, C. A. Diagnosis of leptospirosis: A reemerging disease of companion animals. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**. v. 11, n. 3, p. 166-171, 1996.
- 4) BRIHUEGA, B.; HUTTER, E. Incidencia de la leptospirosis en caninos de la ciudad de Buenos Aires. **Veterinaria Argentina**. v. 11, n. 102, p. 98-101, 1994.
- 5) BROUGHTON, E. S.; SCARNELL, J. Prevention of renal carriage of leptospirosis in dogs by vaccination. **Veterinary Record**. v. 117, p. 307-311, 1985.
- 6) BROWN, C. A.; ROBERTS, W.; MILLER, M. A.; DAVIS, D. A.; BROWN, S. A.; BOLIN, C. A.; BLACK, J. J.; GREENE, C. E.; LIEBL, D. M. *Leptospira interrogans* serovar grippotyphosa infection in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 209, n. 7, p. 1265-1267, 1996.
- 7) CORDEIRO, F.; SULZER, C. R.; RAMOS, A. A. *Leptospira interrogans* in several wildlife species in southeast Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 1, n. 1, p. 19-29, 1981.
- 8) DICKESON, D.; LOVE, D. N. A serological survey of dogs, cats and horses in south-eastern Australia for leptospiral antibodies. **Australian Veterinary Journal**. v. 70, n. 10, p. 389-390, 1993.
- 9) GITTON, X.; DAUBIÉ, M. B.; ANDRÉ, F.; GANIÈRE, J. P.; FONTAINE, G. A. Recognition of *Leptospira interrogans* antigens by vaccinated or infected dogs. **Veterinary Microbiology**. v. 41, p. 87-97, 1994.
- 10) GREENE, C. E.; MILLER, M. A.; BROWN, C. A. Leptospirosis. In: **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 2 ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 1998. p. 273-281.

- 11) HAGIWARA, M. K.; SANTA ROSA, C. A. Leptospirose canina em São Paulo. **Arquivos do Instituto Biológico, São Paulo**. v. 42, p. 111-118, 1975.
- 12) HARKIN, K. R.; GARTRELL, C. L. Canine Leptospirosis in New Jersey and Michigan: 17 cases (1990-1995). **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 32, p. 495-501, 1996.
- 13) HARTSKEERL, R. A.; TERPSTRA, W. J. Leptospirosis in wild animals. **The Veterinary Quarterly**. v. 18, s. 3, p. S149-S150, 1996.
- 14) HIGGINS, R.; CAYOUE, P.; HOQUET, F.; LASALLE, F. Serological studies on leptospirosis in domestic animals in Quebec. **Canadian Journal of Comparative Medicine**. v. 44, p. 229-231, 1980.
- 15) KALIN, M.; DEVAUX, C.; DIFRUSCIA, R.; LEMAY, S.; HIGGINS, R. Three cases of canine leptospirosis in Quebec. **Canadian Veterinary Journal**. v. 40, p. 187-191, 1999.
- 16) KLAASEN, H. L. B. M.; MOLKENBOER, M. J. C. H.; VRIJENHOEK, M. P.; KAASHOEK, M. J. Duration of immunity in dogs vaccinated against leptospirosis with a bivalent inactivated vaccine. **Veterinary Microbiology**. v. 95, n. 1-2, p. 121-132, 2003.
- 17) KO, A. I.; REIS, M. G.; DOURADO, C. M. R.; JR, W. D. J.; RILEY, L. W. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. **The Lancet**. v. 354, p. 820-825, 1999.
- 18) LANGONI, H.; PIMENTEL, V. L.; SILVA, A. V.; LUCHEIS, S. B.; DENARDI, M. B. Avaliação da dinâmica de anticorpos pós-vacinais contra *Leptospira spp.* em cães vacinados, pela prova de soroaglutinação microscópica. **Ars Veterinária**. v. 18, n. 1, p. 54-61, 2002.
- 19) LEVETT, P. N. Leptospirosis. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 14, n. 2, p. 296-326, 2001.
- 20) MASCOLLI, R. **Inquérito sorológico para leptospirose, doença de Lyme e leishmaniose em cães do Município de Santana de Parnaíba, São Paulo. Colheitas efetuadas durante a campanha de vacinação anti-rábica, no ano de 1999**. 2001. 140 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- 21) MASUZAWA, T.; SUZUKI, R.; YANAGIHARA, Y. Comparison of protective effects with tetravalent glycolipid antigens and whole cell inactivated vaccine in experimental infection of *Leptospira*. **Microbiology Immunology**. v. 35, p. 199-208, 1991.
- 22) MCDONOUGH, P. L. Leptospirosis in dogs – Current status. In: CARMICHAEL, L. **Recent Advances in Canine Infectious Diseases**. International Veterinary Information Service (www.ivis.org). Ithaca. 2001. Último acesso em julho 2003.
- 23) NIELSEN, J. N.; COCHRAN, G. K.; CASSELS, J. A.; HANSON, L. E. *Leptospira interrogans* serovar bratislava infection in two dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 199, n. 3, p. 351-352, 1991.
- 24) PEREIRA, M. M.; MATSUO, M. G. S.; BAUAB, A. R.; VASCONCELLOS, S. A.; MORAES, Z. M.; BARANTON, G.; SAINT GIRON, I. A clonal subpopulation of *Leptospira interrogans* sensu stricto is the major cause of leptospirosis outbreaks in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 38, n. 1, p. 450-452, 2000.
- 25) PRESCOTT, J. F.; MCEWEN, B.; TAYLOR, J.; WOODS, J. P.; OGG, A. A.; WILCOCK, B. Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: Recent findings. **Canadian Veterinary Journal**. v. 43, p. 955-961, 2002.
- 26) RENTKO, V. T.; CLARK, N.; ROSS, L. A.; SCHELLING, S. H. Canine leptospirosis – A retrospective study of 17 cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 6, n. 4, p. 235-244, 1992.
- 27) RUBEL, D.; SEJO, A.; CERNIGOI, B.; VIALE, A.; COLLI, C. W. *Leptospira interrogans* en una población canina del Gran Buenos Aires: variables asociadas con la seropositividad. **Revista Panamericana de Salud Publica**. v. 2, n. 2, p.102-105, 1997.
- 28) SAKATA, E. E.; YASUDA, P. H.; ROMERO, E. C. Sorovares de *Leptospira interrogans* isolados de casos de leptospirose humana em São Paulo, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. v. 34, p. 217-221, 1992.
- 29) SANTA ROSA, C. A.; SULZER, C. R.; YANAGUITA, R. M.; SILVA, A. S. Leptospirosis in wildlife in Brazil: isolation of serovars canicola, pyrogenes and grippotyphosa. **International Journal of Zoonosis**. v. 7, n. 1, p. 40-43, 1980.
- 30) SASAKI, D. M. Questions stated prevalence of leptospirosis in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 220, n. 10, p. 1452-1453, 2002.
- 31) SCANZIANI, E.; ORIGGI, F.; GIUSTI, A. M.; IACCHIA, G.; VASINO, A.; PIROVANO, G.; SCARPAS, P.; TAGLIABUE. Serological survey of leptospiral infection in kennelled dogs in Italy. **Journal of Small Animal Practice**. v. 43, p. 154-157, 2002.
- 32) SONRIER, C.; BRANGER, C.; MICHEL, V.; RUVOËN-CLOUET, N.; GANIÈRE, J. P.; ANDRÉ-FONTAINE, G. Evidence of cross-protection within *Leptospira interrogans* in an experimental model. **Vaccine**. V. 19, p. 86-94, 2001.
- 33) VENKATARAMAN, K. S.; NEDUNCHELLIAN, S. Seroepidemiology of canine leptospirosis in Madras city. **Indian Journal of Animal Sciences**. v. 63, n. 2, p. 150-152, 1993.
- 34) WARD, M. P. Seasonality of canine leptospirosis in the United States and Canada and its association with rainfall. **Preventive Veterinary Medicine**. v. 56, p. 203-213, 2002a.
- 35) WARD, M. P.; GLICKMAN, L. T.; GUPTILL, L. F. Prevalence of and risk factors for leptospirosis among dogs in the United States and Canada: 677 cases (1970-1998). **Journal of American Veterinary Medical Association**. v. 220, n. 1, p. 53-58, 2002b.
- 36) WEEKS, C. C.; EVERARD, C. O.; LEVETT, P. N. Seroepidemiology of canine leptospirosis on the island of Barbados. **Veterinary Microbiology**. v. 57, n. 2-3, p.215-222, 1997.
- 37) WOHL, J. S. Canine Leptospirosis. **Compendium in Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. v. 18, n. 11, p. 1215-1225, 1996.
- 38) YASUDA, P. H.; SANTA ROSA, C. A.; YANAGUITA, R. M. Variação sazonal na prevalência de leptospirose em cães de rua da cidade de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública, São Paulo**. v. 14, p. 589-596, 1980.



Laboratórios Pfizer Ltda.
 Divisão de Saúde Animal
 Rua Alexandre Dumas, 1860
 São Paulo-SP – CEP 04717-904
 Tel. 0800-111919
 CNPJ 46.070.868/0001-69