



**PUBVET, Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia.**

### **Leptospirose canina - Revisão de literatura**

---

Jacqueline Ribeiro de Castro<sup>1\*</sup>; Sandra Renata Sampaio Salaberry<sup>1</sup>; Antônio Bertolino Cardoso Neto<sup>2</sup>; Diego Fernando de Ávila<sup>1</sup>; Mariana Assunção de Souza<sup>2</sup>; Anna Monteiro Correia Lima-Ribeiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mestrandos em Ciências Veterinárias do Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina Veterinária (FAMEV) da Universidade Federal de Uberlândia(UFU), Minas Gerais (MG), Brasil;

<sup>2</sup> Graduandos em Medicina Veterinária, FAMEV, UFU, MG, Brasil;

<sup>3</sup> Professora Doutora Adjunto II da disciplina de Doenças Bacterianas dos Animais Domésticos da FAMEV, UFU, MG, Brasil.

\*autor correspondente: jack\_ufu@yahoo.com.br

---

#### **Resumo:**

O cão no meio urbano é fonte potencial na transmissão da leptospirose devido ao estreito convívio estabelecido com o ser humano. O presente artigo faz uma revisão sobre a leptospirose canina abordando os principais aspectos relacionados ao agente etiológico, patogenia, diagnóstico clínico-patológico, imunoproliféricos e epidemiológicos da doença. A leptospirose canina apresenta-se com variado polimorfismo clínico e deve ser considerada pelos clínicos veterinários no estabelecimento do diagnóstico diferencial das principais doenças infecciosas que acometem esta espécie.

**Palavras-chave:** cães, *Leptospira interrogans*, zoonose.

## **Abstract**

The dog in the urban environment is a potential source for transmission of leptospirosis due to the close relationship established with humans. This article reviews on the canine leptospirosis addressing the core issues related to the etiological agent, pathogenesis, clinical, pathological, and epidemiological immunoprophylactic of disease. Canine leptospirosis presents with varied clinical polymorphism and should be considered by veterinarians in establishing the differential diagnosis of major infectious diseases that affect this species.

**Keywords:** dogs, *Leptospira interrogans*, zoonosis.

## REVISÃO DE LITERATURA

A leptospirose é uma zoonose de distribuição mundial que acomete os animais domésticos, silvestres e o ser humano. Quando presente em animais de produção gera perdas econômicas significativas, com alta morbidade, sendo uma doença de importante repercussão na saúde pública (BATISTA et al., 2004). Suas implicações em saúde pública, perdas produtivas e reprodutivas justificam o uso da vacina como medida profilática.

Os cães (*Canis familiares*) e o rato de esgoto (*Rattus norvegicus*) são os principais reservatórios da leptospirose no ambiente urbano, sendo importantes na transmissão da doença para a espécie humana (RIBEIRO et al., 2003). Favero et al. (2002) destacaram a participação de roedores sinantrópicos como fonte comum de infecção ao cão e a espécie humana.

O cão no meio urbano é fonte potencial na transmissão da doença devido ao estreito convívio com ser humano, favorecendo desta forma a transmissão da doença. De acordo com Vasconcellos (2005), a infecção está altamente difundida nas populações caninas e uma parcela dos cães acometidos comporta-se como portador o que contribui para a persistência e propagação dos focos da zoonose.

Segundo Magalhães et al. (2006), a doença é comumente encontrada em áreas próximas as favelas, pois geralmente nestes locais o saneamento básico

é precário possibilitando uma maior exposição das populações humana e canina com os roedores. Caracteriza-se por ser uma doença sócio-econômica que acomete principalmente indivíduos em precárias condições de habitação. Ocorre em proporções aceleradas principalmente nas áreas urbanas, devido o crescimento caótico de favelas, déficit estrutural e, sobretudo a carência de uma política educacional.

A incidência da leptospirose humana em países da América Latina eleva-se associada ao crescimento desordenado das cidades e desastres naturais. No Brasil ocorreram cerca de 9.447 casos registrados da doença entre os anos de 2003 e 2005 (OLIVEIRA et al., 2009).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2003) a prevalência da doença na população humana é estimada em um caso para cada cem mil indivíduos, sendo que este índice eleva-se para dez a cem indivíduos acometidos nesta razão, nas regiões de clima tropical como o Brasil, onde a doença é endêmica. Já na população canina, o número de casos aumenta de forma gradativa acompanhada por alterações na dinâmica da ocorrência dos sorovares predominantes.

O agente etiológico da leptospirose é uma bactéria que compõe a ordem *Espirochaetales*, família *Leptospiraceae* e o gênero *Leptospira*. As bactérias desta família possuem forma espiralada ou helicoidal, apresentam endoflagelos e motilidade, com extremidade na forma de gancho. Constituem este gênero espécies patogênicas e não patogênicas (saprófitas). Estes microrganismos são exigentes e requerem meios especializados para seu cultivo em laboratório (QUINN et al., 2005).

A taxonomia do gênero *Leptospira* constitui assunto de grande confusão. Tradicionalmente, o gênero foi agrupado levando-se em consideração as características sorológicas; duas espécies eram reconhecidas; *Leptospira interrogans* contendo patógenos e *Leptospira biflexa* contendo saprófitos. As espécies de leptospira são agora classificadas por homologia do DNA e, dentro de cada espécie, vários sorovares são reconhecidos com base nas reações sorológicas. Sorovariedades com antígenos em comum pertencem ao mesmo

sorogrupos. São conhecidas mais de 250 sorovares distribuídos em 23 sorogrupos (LEVETT, 2001, ADLER; DE LA PENÃ MOCTEZUMA, 2009). Os principais sorogrupos e seus respectivos sorovares da *Leptospira interrogans* encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1- Sorogrupos e alguns sorovares da *Leptospira interrogans sensu lato*.

| <b>SOROGRUPOS</b>          | <b>SOROVARES</b>                              |
|----------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Icterohaemorrhagiae</b> | <b>Icterohaemorrhagiae</b> , Copenhageni, Lai |
| Hebdomadis                 | Hebdomadis, Jules, Kremastos                  |
| Autumnalis                 | Autumnalis, Fortbragg, Bim, Weerasinghe       |
| Pyrogenes                  | Pyrogenes                                     |
| Bataviae                   | Bataviae                                      |
| <b>Grippotyphosa</b>       | <b>Grippotyphosa</b> , Canalzonae, Ratnapura  |
| <b>Canicola</b>            | <b>Canicola</b>                               |
| Australis                  | Australis, Bratislava, Lora                   |
| <b>Pomona</b>              | <b>Pomona</b>                                 |
| Javanica                   | Javanica                                      |
| Sejroe                     | Sejroe, Saxkoebing, Hardjo                    |
| Panama                     | Panama, Mangus                                |
| Cynopteri                  | Cynopteri                                     |
| Djasiman                   | Djasiman                                      |
| Sarmin                     | Sarmin                                        |
| Mini                       | Mini, Georgia                                 |
| Tarassovi                  | Tarassovi                                     |
| Ballum                     | Ballum, Aroborea                              |
| Celledoni                  | Celledoni                                     |
| Louisiana                  | Louisiana, lanka                              |
| Ranarum                    | Ranarum                                       |
| Manhao                     | Manhao                                        |
| Shermani                   | Shermani                                      |
| Hurstbridge                | Hurstbridge                                   |

LEVETT, P.N. Leptospirosis. **Clinical Microbioly Reviews**, v.14, n.2, p.297, 2001.

A nomenclatura adotada na presente revisão foi de acordo com as recomendações da Sociedade Internacional de Leptospirose (ILS)<sup>1</sup> integrada ao Comitê Internacional de Nomenclatura Bacteriana.

As leptospirosas sobrevivem no ambiente em condições favoráveis de pH (7,0-7,4), temperatura (28-30°C) e umidade, por apresentarem membrana citoplasmática e parede celular envolta por uma membrana externa com dupla camada composta de proteínas, fosfolipídeos e lipopolissacarídeos (LPS) na camada externa, que em condições desfavoráveis de pH, temperatura e em ambientes secos resultam em uma desorganização deste envelope, com consequente destruição do agente no meio ambiente. O LPS é também denominado endotoxina, um potente estimulador das respostas imunológicas (FAINE et al., 1999).

Períodos com elevados índices de precipitações pluviométricas e regiões em que o solo apresente-se neutro ou levemente alcalino, associado a uma variedade de espécies hospedeiras que facilitem a cadeia de transmissão do patógeno pode resultar em surtos epidêmicos devido a maior exposição à água contaminada com urina ou tecidos provenientes de animais infectados (LEVETT, 2001).

A infecção do hospedeiro geralmente ocorre pelo contato com leptospirosas no ambiente por meio de água e alimento contaminados com urina, fômites ou carcaça de animais infectados. Pode ainda ocorrer a transmissão do agente por via transplacentária e venérea. Geralmente as leptospirosas estão presentes nos túbulos renais dos mamíferos doentes/portadores conhecidos como hospedeiros de manutenção. Considera-se o cão como hospedeiro de manutenção do sorovar Canicola (BOLIN, 2000).

Após penetrarem mucosas, pele lesada ou íntegra em condições que favoreçam a dilatação dos poros, as leptospirosas se multiplicam rapidamente ao ingressarem no espaço vascular sanguíneo caracterizando a fase de

---

<sup>1</sup>ILS -International Leptospirosis Society

Disponível em: <<http://www.med.monash.edu.au/microbiology/staff/adler/ils.html>>

leptospirose e produzem lesões em vários órgãos nos hospedeiros suscetíveis (FAINE et al., 1999).

A inflamação inicial provocada pela espiroqueta causa injúria renal e hepática. A recuperação da infecção dependerá da produção elevada de anticorpos específicos frente o sorovar infectante. A manutenção do patógeno no epitélio tubular renal caracteriza a fase de leptospiúria em que o agente infeccioso é eliminado na urina do hospedeiro de manutenção de forma intermitente por período que pode se prolongar por anos (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

A leptospirose nos cães se apresenta com variado polimorfismo clínico. Os sinais clínicos dependem da idade e imunidade do hospedeiro, dos fatores ambientais que afetam os microrganismos, da virulência do sorovar infectante e do sistema afetado (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

Apresenta-se de forma aguda, subaguda e crônica. Nas infecções agudas pode ocorrer disfunção da coagulação e levar a coagulação intravascular disseminada e a leptospirose maciça pode resultar em choque e óbito. Nas infecções menos graves causam febre, anorexia, vômito, desidratação, poliúria, polidipsia, e mialgia. A deterioração da função renal progressiva resulta em oligúria ou anúria. Alguns cães podem apresentar icterícia. A maioria das infecções por leptospira em cães cursa de forma subclínica assintomática a crônica com quadros de insuficiência renal e hepática (ETTINGER; FELDMAN, 2004; GEISEN et. al., 2007).

Geralmente a infecção pelo sorovar Icterohaemorrhagiae pode levar a quadros agudos e óbito nas primeiras 48 horas. Cães que sobrevivem a este período podem desenvolver a Síndrome Ictero-hemorrágica com sinais clínicos de prostração, icterícia e hemorragias difusas afetando principalmente pulmão e sistema gastro-entérico, além das lesões difusas no fígado (LEVETT, 2001).

A infecção pelo sorovar Canicola resulta em comprometimento renal grave com estabelecimento de Síndrome Urêmica, evoluindo geralmente para insuficiência renal crônica. Os sorovares Pomona e Grippotyphosa podem causar anorexia, depressão, vômito, apatia, poliúria, polidipsia e dor lombar

apresentando principalmente sinais gastroentéricos (RIBEIRO et al., 2003; MAELE et al., 2008).

O diagnóstico da leptospirose canina deve ser fundamentado nas informações clínico-epidemiológicas e confirmado por exames laboratoriais. Alterações hematológicas como leucocitose, anemia e trombocitopenia podem estar presentes. Quadro de azotemia com elevação da creatinina e uréia pode ser identificado na bioquímica sérica, além da possível elevação das enzimas hepáticas (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

Na bioquímica sérica pode-se ainda encontrar um aumento nos níveis de bilirrubina, moderada elevação nos níveis de transaminases e menor elevação da fosfatase alcalina. O aumento nos níveis de amilases normalmente está associado a falência renal aguda (LEVETT, 2001).

Em virtude das dificuldades do isolamento do agente em amostras biológicas, os métodos sorológicos têm sido amplamente utilizados no diagnóstico confirmatório da leptospirose. A técnica padronizada e recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e Ministério da Saúde no Brasil (BRASIL, 1995), estabelecida como padrão ouro no diagnóstico da leptospirose humana e animal é a Soroaglutinação Microscópica (SAM) com a utilização de antígenos vivos.

O SAM apresenta elevada especificidade, no entanto, baseia-se na detecção de anticorpos que só estarão presentes sete a dez dias pós infecção. Além disto, ocorre dificuldade na manutenção da bactéria em laboratório por se tratar de um microrganismo que requer meios específicos e enriquecidos, sensível às condições adversas e baixa competitividade frente a outros microrganismos. Desta forma, outras técnicas de diagnóstico estão sendo adotadas, como a técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) que é extremamente sensível e específico no diagnóstico precoce da leptospirose, embora mais onerosa (TEIXEIRA et al., 2008). Jimenez-Coelho et al. (2008) demonstraram uma correlação positiva de 96% entre os resultados da SAM e do ensaio imunoenzimático (ELISA), o qual apresentou boa sensibilidade e

especificidade resultando em uma boa alternativa na detecção de anticorpos anti-*Leptospira* em soro de cão.

Mello; Manhoso (2007) avaliaram aspectos epidemiológicos da leptospirose canina no Brasil e concluíram que a doença apresentou índices variáveis de acordo com o estado e região do país. Os autores também pesquisaram os sorovares predominantes, com maior registro para o Canicola e Copenhageni, seguido pelo Icterohaemorrhagiae e Autumnalis. Destacaram ainda, que os índices verificados relacionavam-se com as particularidades de cada região, como fatores climáticos, sazonais e socioeconômicos e recomendaram que sejam realizados novos estudos visando aumentar o número de sorovares contidos nas vacinas contra a leptospirose canina.

As bacterinas anti-*Leptospira* devem ser constituídas pelos sorovares de maior prevalência em cada região, pois a inclusão de sorovares desnecessárias poderá contribuir para a redução de antígenos dos sorovares realmente necessários e aumentar o risco de reações indesejáveis, além de onerar o custo das vacinas para o consumidor final (VASCONCELLOS, 2005).

As vacinas disponíveis atualmente no mercado brasileiro caracterizam-se por serem provenientes de culturas de leptospiros inativadas acrescidas de adjuvantes compostas pelos sorovares mais prevalentes em estudos efetuados no país. Para os cães encontram-se disponíveis vacinas polivalentes como a óctupla (V8) composta por dois sorovares (Icterohaemorrhagiae e Canicola), déctupla (V10) com quatro sorovares (Icterohaemorrhagiae, Canicola, Grippotyphosa e Pomona), undéctupla (V11) com cinco sorovares (com o sorovar Conpenhageni a mais que a V10) e a V12 (acrescido pelos sorovares Hardjo e Pyrogenes em relação à V11).

O tratamento da leptospirose consiste de terapia antibiótica e de suporte de acordo com a evolução de cada quadro clínico. A antibioticoterapia visa à eliminação da bactéria e o estágio de portador renal que os cães podem apresentar durante vários meses após a remissão dos sinais clínicos.

Desta forma, duas fases de terapia antibiótica são recomendadas para diminuir a replicação da bactéria limitando a leptospiremia e encurtar a fase de

eliminação de organismos na urina. A penicilina associada à estreptomicina é o antibiótico de escolha para o tratamento da leptospiremia e deve ser administrada precocemente no curso da doença. Penicilina G procaína (40.000 a 80.000 U/kg via intramuscular, a cada 24 horas) é a forma de penicilina mais comumente usada para o tratamento da leptospirose, embora a ampicilina e a amoxicilina também possam ser eficazes, no entanto não eliminam de forma eficiente a bactéria dos túbulos renais (ETTINGER, 2004).

A doxiciclina também se mostrou eficiente na eliminação do estado de portador renal na dose de 5mg/Kg, a cada 12 horas, 14 dias comprovados em estudos recentes realizados por Oliveira (2010).

## CONCLUSÕES

Por ser uma doença endêmica no Brasil, e haver uma tendência na utilização de esquemas vacinais polivalentes frente à diversidade dos sorovares, faz-se necessária à atualização da imunoprofilaxia desta doença. O protocolo vacinal não pode ser igual para diferentes regiões geográficas.

A frequência de cães reagentes sorovares incomuns na espécie canina desperta a necessidade de se reconsiderar os procedimentos de prevenção da leptospirose, principalmente no tocante a produção de vacinas, intensificando as medidas de controle e erradicação da doença.

Para o controle efetivo da leptospirose será importante a implantação de programa de saúde pública adequado, que se fundamente em práticas de higiene, vacinação e diagnóstico precoce, além de tratamento apropriado com a erradicação dos portadores renais. Além disto, a identificação dos sorovares prevalentes nas diferentes regiões do país juntamente com implantação de medidas de manejo associadas com o controle de roedores sinantrópico e populacional de cães errantes fazem-se necessários, a fim de minimizar a incidência em populações canina e consequentemente na humana.

## REFERÊNCIAS

ADLER, B.; MOCTEZUMA, A.P. *Leptospira* and Leptospirosis. **Veterinary Microbiology**, Amsterdam, v.140, n.3/4, p.287-296, 2010. Disponível em: <doi:10.1016/j.vetmic.2009.03.012>.

BATISTA, C.S.A.; AZEVEDO, S.S.; ALVES, C.J.; VASCONCELLOS, S.A.; MORAIS, M.; CLEMENTINO, I.J.; LIMA, F.S.; ARAUJO NETO, J.O. Soroprevalência de leptospirose em cães errantes da cidade de Patos, Estado da Paraíba, Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 41, n.2, p. 131-136, 2004. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/bjvras/v41n2/25230.pdf> >.

BOLIN, C. **Leptospirosis**. In: Emerging Diseases of Animals. AMS: Washington, 2000, p.185-200.

BRASIL. Manual de Leptospirose. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Controle de Zoonoses e Animais Peçonhentos. Programa Nacional de Leptospirose. 2ª ed. rev. **Brasília: Fundação Nacional de Saúde**. 98 p. 1995.

ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. Doenças Bacterianas In: **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do cão e do gato**. 5.ed. Guanaba Koogan: Rio de Janeiro, 2004, p.418-419.

FAINE, S ; ADLER. B.; BOLIN,C.; PEROLAT, P. **Leptospira and leptospirosis**. 2. ed. Melbourne: MedSci, 1999. 272 p.

FAVERO, A.C.M.; PINHEIRO, S.R.; VASCONCELOS, A.S.; MORAIS, Z.M.; FERREIRA, F.; FERREIRA NETO, J.S. Sorovares de Leptospiras predominantes em exames sorológicos de bubalinos, ovinos, caprinos, equinos, suínos e cães de diversos estados brasileiros. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.32, n.4, p.613-619, 2002. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/cr/v32n4/a11v32n4.pdf> >.

GEISEN, V.; STENGEL, C.; BREM, S.; MULLER, W.; GREENE, C.; HARTMANN, K. Canine leptospirosis infections- clinical signs and outcome with different suspected *Leptospira* serogroups (42 cases). **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.48, n.6, p 324-328, 2007. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/journal/117961781>>.

JIMENEZ-COELHO, M.; VALDO-SOLIS, I.; CÁRDENAS-MARRUFO, M.; RODRÍGUEZ-BUENFIL, J.C.; ORTEGA-PACHECO, A. Serological survey of canine leptospirosis in the tropics of Yucatan Mexico using two different tests. **Acta Tropica**, Basel, v.106, n.1, p.22-26, 2008. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science>>.

LEVETT, P.N. Leptospirosis. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v.14, n.2, p.296-326, 2001. Disponível em: < <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/14/2/296> >.

MAELE, I.V.; CLAUS, A.; HAESEBROUCK, F; DAMINET, S. Leptospirosis in dogs: a review with emphasis on clinical aspects. **Veterinary Record**, London, v.163, n.14, p.409-413, 2008. Disponível em: < <http://veterinaryrecord.bvapublications.com/cgi/content/163/14/409>>.

MAGALHÃES, D.F.; SILVA, J.A.; MOREIRA, E.C.; WILKE, V.M.L.; HADDAD, J.P.A.; MENESES, J.N.C. Prevalência de aglutininas anti-*Leptospira interrogans* em cães de Belo Horizonte, Minas Gerais, 2001 a 2002. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo

CASTRO, J.R. et al. Leptospirose canina - Revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, V. 4, N. 31, Ed. 136, Art. 919, 2010.

Horizonte, v. 58, n. 2, p. 167-174, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abmvz/v58n2/29657.pdf>>.

MELLO, L.P.P.; MANHOSO, F.F.R. Aspectos epidemiológicos da leptospirose canina no Brasil. **Unimar Ciências**, Marília, v.16, n.1-2, p.27-32, 2007. Disponível em: <[http://www.unimar.br/publicacoes/2009/unimar\\_ciencias\\_16.pdf](http://www.unimar.br/publicacoes/2009/unimar_ciencias_16.pdf)>.

OLIVEIRA, D.S.C.; GUIMARÃES, M.J.B.; MEDEIROS, Z. Modelo produtivo para a leptospirose. **Revista de Patologia Tropical**, Goiânia, v.38, n.1, p. 17-26, 2009. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/iptsp/article/view/6205>>

OLIVEIRA, S.T. **Leptospirose canina: dados clínicos, laboratoriais e terapêuticos em cães naturalmente infectados**. 2010. 89f. Tese de doutorado (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, 2010.

QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.; LEONARD, F.C. Espiroquetas. In:\_\_\_\_\_. **Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas**. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 31, p. 179-188

RIBEIRO, M.G.; BELONI, S.N.; LANGONI, H.; SILVA, A.V. Leptospirose canina. **Boletim técnico**. Departamento Técnico Fort Dodge Saúde Animal, (S.I., s.n.), 2003. Disponível em: <<http://www.duramunemax.com.br/boletins/boletimLepto.pdf>>.

TEIXEIRA, M.A.; GONÇALVES, M.L.L.; RIEDIGER, I.N.; PROSSER, C.S; SILVA, S.F.C.; BIESDORF, S.M.; MOSKO, P.R.E.; MORAIS, H.A.; BIONDO, A.W. Sorologia negativa e PCR positiva: a importância da biologia molecular para o diagnóstico de leptospirose aguda em um cão. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v.8, n.73, p. 44-48. 2008.

VASCONCELLOS, S.A. Leptospirose canina no Brasil. Uma abordagem epidemiológica. **Boletim técnico**. Divisão de Saúde Animal, cód. 290.778, p.1-8, 2005. Disponível em: <[http://www.pfizersaudeanimal.com.br/PDFs/boletim\\_set\\_2005.pdf](http://www.pfizersaudeanimal.com.br/PDFs/boletim_set_2005.pdf)>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/ INTERNATIONAL LEPTOSPIROSIS SOCIETY (WHO). **Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control**. Geneva: World Health Organization/International Leptospirosis Society; 2003.