



Mortalidade fetal e neonatal canina: etiologia e diagnóstico

Canine fetal and neonatal mortality: etiology and diagnosis

Tayse Domingues de Souza^{1,2,4}, Juliana Pinto da Silva Mol², Tatiane Alves da Paixão³,
Renato de Lima Santos²

¹Curso de Medicina Veterinária, Universidade Vila Velha, Vila Velha, ES, Brasil.

²Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁴Correspondência: taysedomingues@gmail.com

Resumo

Mortalidade fetal e neonatal, devido a causas infecciosas e não-infecciosas, é um problema frequente na criação de cães. Fatores predisponentes envolvem erros no manejo e a imaturidade do feto canino ao final da gestação. Causas não-infecciosas incluem hipóxia, prematuridade, hipotermia, hipoglicemia, doenças genéticas, trauma e intoxicações. As causas infecciosas são bactérias, vírus e parasitas, sendo as doenças bacterianas as mais importantes. A identificação da etiologia da morte fetal e neonatal depende da realização de necropsia, exame histopatológico e pesquisa de agentes infecciosos nos tecidos.

Palavras-chave: distocia, sepsis, *Brucella*, parvovírus, cão.

Abstract

Fetal and neonatal mortality due to infectious and non-infectious causes is an important problem in dog breeding. Predisposing factors include improper management and the immaturity of canine fetus at the end of pregnancy. Non-infectious causes include hypoxia, prematurity, hypothermia, hypoglycemia, genetic disorders, trauma, and toxicosis. Infectious causes include bacteria, virus, and parasites, with bacterial infections as the most important. A conclusive diagnosis in cases of fetal and neonatal death requires necropsy, histopathology, and detection of infectious agents in tissue samples.

Keywords: distocia, sepsis, *Brucella*, parvovirus, dog.

Introdução

Desde a fertilização até o desmame, os filhotes de cães são susceptíveis a agressões que podem ocasionar a morte, induzir malformações ou resultar no nascimento de filhotes fracos que morrem nos primeiros dias de vida (Tabela 1). A evolução de cada caso irá depender do momento em que ocorre a agressão e do agente etiológico (Schlafer, 2008).

Tabela 1. Relação das principais causas de mortalidade fetal e neonatal canina.

Causas não-infecciosas	Causas infecciosas	
Distocia	Bactérias	Vírus
Prematuridade	<i>Brucella</i> spp.	Herpesvírus canino
Hipotermia	<i>Staphylococcus</i> spp.	Vírus diminuto canino
Hipoglicemia	<i>Streptococcus</i> spp.	Parvovírus canino
Trauma	<i>Escherichia coli</i>	Adenovírus canino
Genética	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Morbilivírus canino
Tóxica	<i>Proteus mirabilis</i>	Protozoários
Hipotireoidismo	Helmintos	<i>Neospora caninum</i>
Hipoluteoidismo	<i>Toxocara canis</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
Estresse da cadela	<i>Ancylostoma caninum</i>	<i>Leishmania infantum</i>

Estima-se que a taxa de mortalidade fetal e neonatal canina atinja 20 a 30%, com prejuízos financeiros, genéticos e emocionais (Dumon, 2005; Petersen, 2011). A maior parte das mortes ocorre no período perinatal, que envolve a morte fetal no final da gestação, durante o parto, e a morte neonatal até sete dias após o parto (Tønnessen et al., 2012; Mila et al., 2014). O risco de mortalidade perinatal está mais relacionado a variáveis da ninhada do que à raça ou ao porte racial, é mais frequente na primeira ninhada e três vezes maior quando a cadela tem o primeiro parto com mais de 6 anos de idade (Tønnessen et al., 2012).

As perdas gestacionais na espécie canina podem resultar em (i) reabsorção embrionária; (ii) aborto, caracterizado pela expulsão de fetos vivos ou mortos, incapazes de sobreviver fora do útero devido a extrema prematuridade; (iii) morte fetal com mumificação ou maceração; ou (iv) natimortalidade, quando ocorre a morte do feto ao final da gestação ou durante o parto. Após o nascimento, a morte do filhote é denominada morte neonatal (Schlafer, 2008; Tønnessen et al., 2012).

Na espécie canina, o aborto não é frequente, e, quando ocorre, é comum a cadela ingerir os fetos e não deixar vestígios, o que contribui para a suposição de ausência de concepção (Carmichael, 1966; Dumon, 2005).

Um importante fator de risco é imaturidade fetal no momento do parto, especialmente com relação aos pulmões, à termorregulação, à imunidade e ao metabolismo de energia (Vannucchi et al., 2012; Lourenço e Machado, 2013). Por essa razão, os neonatos caninos são extremamente vulneráveis a hipóxia, hipotermia, hipoglicemia, desidratação e infecções (Münnich e Küchenmeister, 2014).

Erros no manejo da ninhada, ambiente inadequado, fatores estressantes e doenças na cadela são também fatores de risco para a mortalidade fetal e neonatal, pois favorecerem a ocorrência de hipotermia, hipertermia, hipoglicemia, traumas, distocia, agalactia, abandono da ninhada pela mãe, canibalismo e infecções (Dumon, 2005; Peterson, 2011). Higiene precária é um importante fator, por ser predisponente a inúmeras doenças infecciosas (Verstegen et al., 2008; Peterson, 2011).

Causas não-infecciosas de mortalidade fetal e neonatal canina

A hipóxia perinatal associada a distocia é considerada a principal causa não-infecciosa de mortalidade perinatal, com 90% das mortes ocorrendo até 48 horas após o nascimento (Münnich e Küchenmeister, 2014). Hipóxia fetal transitória ocorre durante o parto e é fisiológica, porém, na distocia, a hipóxia por tempo prolongado pode ocasionar a morte fetal (Vannucchi et al., 2012). A prematuridade e o nascimento por parto cirúrgico podem cursar com insuficiência respiratória e hipóxia devido a imaturidade pulmonar (Vannucchi et al., 2012; Vannucchi et al., 2015).

A distocia pode ser determinada por causas maternas, causas fetais ou uma associação de ambas (Luz et al., 2015). Contudo, deve-se ter cautela ao se considerar a hipóxia como a causa primária de morte perinatal em partos distócicos (Münnich e Küchenmeister, 2014), pois morte ou debilidade fetal são reconhecidas como causa de distocia (Luz et al., 2015) e grande número de natimortos provenientes de parto distócico são portadores de infecção (Tagues et al., 2016).

Traumas, como esmagamento de filhotes, avulsão do cordão umbilical e evisceração durante o parto, canibalismo ou lacerações, podem ocorrer de forma acidental ou por alterações comportamentais, e têm forte correlação com estresse e ambientes inadequados. Cadelas estressadas podem abandonar a ninhada ou impedir o aleitamento e aquecimento dos neonatos, levando a hipotermia, hipoglicemia, desidratação e mortalidade (Dumon, 2005). A cadela gestante submetida a estresse ambiental pode também sofrer perda fetal (Verstegen et al., 2008).

Agalactia, observada principalmente em primíparas e em cadelas submetidas a cesariana ou estresse, impede a transferência de imunidade passiva e pode levar a hipoglicemia, desidratação e hipotermia do neonato. De maneira semelhante, a galactostase, caracterizada pela incapacidade de ejeção do leite, tem as mesmas consequências e também está associada ao estresse cadela (Dumon, 2005). Neonatos que não ingerem o colostro logo após o parto têm maior risco de morte neonatal (Mila et al., 2014).

Carências ou excessos nutricionais durante a gestação podem resultar em malformações fetais (Prats, 2005). Cadelas obesas têm menos filhotes por ninhada com maior taxa de mortalidade neonatal (Peterson, 2011). Dietas hiperproteicas e hipervitaminoses durante a gestação são indutoras de malformações, como deformidades do esqueleto, estenose valvular cardíaca fetal e palatosquise (Dumon, 2005). O excesso de vitamina D e cálcio durante a gestação podem também predispor a cadela à hipocalcemia ao final da gestação ou durante a lactação, o que pode levar a distocia e alterações comportamentais como agitação, abandono ou mesmo agressão aos filhotes (Johnson et al., 1987; Peterson, 2011).

O uso de medicamentos durante a gestação pode induzir morte embrionária, fetal ou malformações. Drogas relacionadas a toxicidade na gestação da cadela incluem griseofulvina e outros antifúngicos, progestágenos, corticoides, antibióticos (dihidroestreptomicina, terramicina, tetraciclina, gentamicina), carbaril, diacina bromocriptina, carbaril, dexametasona, estradiol e prostaglandinas (Johnston e Raksil, 1987; Dumon, 2005).

Defeitos genéticos incluem desordens hereditárias e não-hereditárias. Anomalias cromossômicas decorrem de erros na maturação dos gametas ou na fecundação, e ocorrem de forma esporádica, não-hereditária e caracterizam-se por múltiplas malformações combinadas. O diagnóstico das anomalias cromossômicas depende de análise citogenética (Johnston e Raksil, 1987). Alterações genéticas e hereditárias incluem doenças metabólicas, como a hipoglicemia hereditária em cães da raça Maltês (Kishnani et al., 2001), malformações do esqueleto, malformações cardíacas e palatosquise (Louw, 1983; Johnston e Raksil, 1987). Entretanto, a palatosquise e as malformações do esqueleto parecem ter etiologia multifatorial, com a participação de herança poligênica e desequilíbrios nutricionais (Dumon, 2005). Nos poucos levantamentos realizados, ocorrência de

malformações varia de 5 a 10% dos filhotes examinados (Nielen et al., 1998; Young et al., 2015).

Alterações endócrinas, especialmente o hipotireoidismo e hipoluteoidismo, são consideradas causas de aborto e morte fetal (Verstegen et al., 2008). Hipoluteoidismo caracteriza-se pela insuficiência de progesterona plasmática para a manutenção da gestação. Porém, não está claro se a deficiência de progesterona é primária ou secundária a outras doenças (Verstegen et al., 2008; Johnson et al., 1987). O hipotireoidismo em cães pode ocasionar aborto, mumificação fetal, natimortalidade (Johnson et al., 1987) e alta mortalidade perinatal (Panciera et al., 2007).

Causas infecciosas de mortalidade fetal e neonatal canina

A morte fetal ou neonatal associada a infecções pode decorrer de placentite, da infecção direta do feto ou neonato, ou de malformações e sequelas decorrentes da infecção (Verstegen, 2008). A infecção da cadela pode comprometer a gestação e levar a morte fetal/neonatal, sem a infecção direta do filhote ou da placenta (Johnson et al., 1987). A cadela muitas vezes não apresenta alterações clínicas nem hematológicas, e o aborto e/ou mortalidade perinatal pode ser o único sinal clínico relatado (Johnson et al., 1987; Verstegen, 2008).

Em muitos casos ocorre morte súbita, mas diarreia, dispneia e hipotermia são frequentes nos neonatos doentes. A ausência de ganho de peso é um sinal importante, por isso a pesagem diária dos neonatos auxilia na detecção precoce de doenças (Prats, 2005).

A fonte de infecção fetal e neonatal é muitas vezes a própria mãe, sua cavidade oral, fezes, secreção vaginal e leite (Schäfer-Somi et al., 2003; Münnich e Lübke-Becker, 2004). Fatores predisponentes a infecção neonatal são a hipóxia, hipotermia, hipoglicemia, desidratação e falha na ingestão de colostro (Figura 1). Neonatos caninos são incapazes de desenvolver febre devido a imaturidade hipotalâmica. Ao contrário, apresentam hipotermia e hipoglicemia quando desenvolvem sepse, o que piora o prognóstico (Münnich e Küchenmeister, 2014).

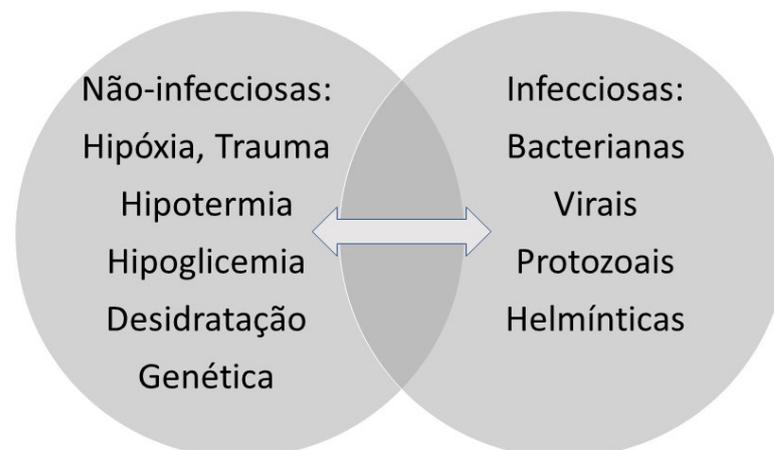


Figura 1. Principais causas de mortalidade fetal e neonatal na espécie canina. É importante a percepção de que as causas não-infecciosas e infecciosas em geral evoluem em associação, independentemente da etiologia primária.

Infecções bacterianas

Brucella canis é um agente bacteriano importante como causa de aborto, natimortalidade e morte neonatal na espécie canina (Carmichael e Kenney, 1968; Pretzer, 2008; Graham e Taylor, 2012). Todavia, os agentes bacterianos isolados com mais frequência em casos de sepse neonatal canina são a *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* sp., *Klebsiella pneumoniae* (Meloni et al., 2014; Münnich e Küchenmeister, 2014), possivelmente devido ao lento crescimento e exigência que a *Brucella* apresenta em meios de cultura (Keid et al., 2004). Em casos de aborto, são também relatados, de forma esporádica, infecção por *Salmonella enterica* (Caldow e Graham, 1998; Graham e Taylor, 2012; Phylbey et al., 2014) e *Campylobacter jejuni* (Sahin et al., 2014).

Brucella é um cocobacilo Gram-negativo associado a mortalidade fetal e neonatal em diferentes hospedeiros, lesões inflamatórias em múltiplos órgãos e é um agente zoonótico importante (Olsen e Palmer, 2014). A brucelose canina ocorre pela infecção por *Brucella canis*, mas o cão pode se infectar com outras espécies do gênero, como *B. abortus* (Wareth et al., 2016) e *B. suis*, quando exposto a fontes de infecção menos usuais (James et al., 2017). No Brasil, a infecção por *B. canis* em cães de canis comerciais (Keid et al., 2017) e cães de estimação é frequente, tendo sido diagnosticada em 60% de natimortos provenientes de partos distócicos (Taques et al., 2016).

A infecção ocorre pela via transplacentária ou pelo contato com secreções maternas, especialmente a



secreção vaginal. Em adultos, a infecção se dá por contato de mucosas com secreções contaminadas, principalmente as secreções vaginais do proestro, estro, parto, pós-parto, sêmen, urina, e, de forma importante, pela ingestão de fetos e placentas após o aborto (Wanke et al., 2004).

Os cães adultos infectados geralmente aparentam boa saúde apesar de prolongada bacteremia. Uma cadela infectada pode desenvolver uma gestação sem mortalidade fetal/neonatal ou pode ocorrer mortalidade de forma intermitente. A infecção por *B. canis* não interfere no ciclo estral (Carmichael e Kenney, 1970; Greene e Carmichael, 2012).

Morte, reabsorção embrionária e aborto são considerados frequentes em surtos da doença (Carmichael, 1966). Filhotes gerados a termo podem ser natimortos ou nascerem vivos, todavia, a mortalidade perinatal é geralmente alta. Os filhotes que sobrevivem ao desmame, podem apresentar: linfadenomegalia generalizada, hiperglobulinemia, febre transitória, leucocitose, convulsões, pelo seco e perda de vigor (Greene e Carmichael, 2012).

Nos casos de aborto, placentite é uma lesão importante e os fetos podem se apresentar em diferentes estágios de autólise, com edema, congestão e hemorragia no subcutâneo da região abdominal, mais acentuados na área periumbilical (Carmichael e Kenney, 1968), com quantidade moderada de efusão serosanguinolenta peritoneal (Greene e Carmichael, 2012). As lesões fetais incluem broncopneumonia, miocardite, hepatite e nefrite, com hemorragias disseminadas (Carmichael e Kenney, 1968).

Nos cães adultos infectados por *B. canis*, podem ser observados linfadenomegalia, esplenomegalia, epididimite, atrofia testicular, esterilidade, dermatite e edema escrotais, relutância em copular e prostatite. No espermograma, são frequentes células inflamatórias, defeitos espermáticos e oligospermia ou azospermia. Nas fêmeas pode ocorrer endometrite com hiperplasia endometrial e leve vulvite. Lesões extragenitais ocorrem com frequência, como miocardite, meningoencefalite, nefrite intersticial discreta, discoespondilite, osteomielite, poliartrite e lesões oculares, como glaucoma, cegueira, edema corneano, iridociclite e coriorretinite (Greene e Carmichael, 2012).

O diagnóstico da brucelose canina é desafiador, mas especialmente relevante devido a sua importância zoonótica, ao impacto da doença na criação e a dificuldade para a eliminação do agente. Nos casos de mortalidade fetal ou neonatal, amostras importantes para a detecção da *B. canis* são a placenta, o conteúdo gástrico de fetos abortados ou de natimortos, baço, linfonodos (Greene e Carmichael, 2012) e sangue cardíaco (Taques et al., 2016). Dos adultos, amostras indicadas para o diagnóstico são o sangue, sêmen ou *swab* de secreção vaginal (Keid et al., 2009).

O diagnóstico pode ser feito por PCR (*Polimerase chain reaction*), pois o isolamento bacteriano, apesar de ser o diagnóstico definitivo, representa importante risco zoonótico e pode ser demorado. A PCR pode ser realizada com sucesso em amostras de sangue, sêmen, *swab* vaginal (Keid et al., 2009) e fragmentos de tecido (Taques et al., 2016). Entretanto, devido a bacteremia ser intermitente, podem ocorrer resultados falso-negativos (Mol et al., 2012; Taques et al., 2016).

Métodos sorológicos são muito empregados apesar de apresentarem sensibilidade e especificidade baixas. Os métodos mais utilizados são a soroprecipitação em placa e a imunodifusão em ágar (Keid et al., 2009). Resultados sorológicos falso-negativos são relatados em animais bacterêmicos (Keid et al., 2009; Dentringer et al., 2014), inclusive após a ocorrência de aborto (Holst et al., 2012).

Deve-se estar atento a ausência de reação cruzada entre anticorpos anti-*Brucella rugosa* (*B. canis* e *B. ovis*) e antígenos de *Brucella* spp. lisas (*B. abortus* e *B. suis*) ao se optar pelo método sorológico (Mol et al., 2012).

Sepse bacteriana neonatal representa importante causa de mortalidade (Münnich e Küchenmeister, 2014). A maioria dos agentes bacterianos isolados em casos de aborto e morte fetal ou neonatal canina são provenientes da microbiota da cadela ou do neonato, como *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* (Meloni et al., 2014). Bactérias patogênicas são também isoladas, como *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae* (Vela et al., 2006), *Campylobacter jejuni* (Sahin et al., 2014), *Salmonella enterica* sorotipos Montevideo (Caldow e Graham, 1998), Typhimurium, Dublin (Phylbey et al., 2014) e Panama, *Coxiella burnetii* e *Listeria monocytogenes* (Graham e Taylor, 2012).

As lesões mais frequentes são pneumonia, onfalite, enterite e nefrite (Nielen et al., 1998; Meloni et al., 2014; Young et al., 2015) (Figura 2). As alterações macroscópicas muitas vezes são mínimas ou ausentes, e a avaliação histopatológica e microbiológica são fundamentais para indicar a presença do agente infeccioso associado a lesões (Caldow e Graham, 1998; Lamm et al., 2010; Sahin et al., 2014) (Figura 3).

O uso indiscriminado de antibióticos em canis tem contribuído para a emergência de cepas bacterianas resistentes, o que pode representar um problema de saúde pública, além dificultar o tratamento de infecções nos cães (Milani et al., 2012; Rota et al., 2011). Há evidências de que alguns agentes bacterianos relacionados a mortalidade fetal e neonatal canina representam risco zoonótico, como *E. coli* (Münnich e Lübke-Becker, 2004), *Campylobacter* (Sahin et al., 2014) e *Staphylococcus* (Milani et al., 2012; Rota et al., 2011).

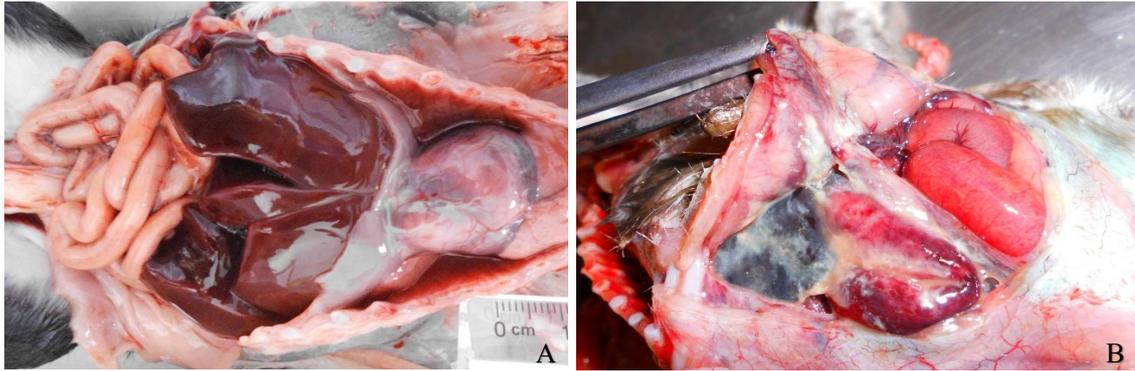


Figura 2. Necropsia de neonatos caninos. A: A abertura das cavidades torácica e abdominal em decúbito dorsal facilita a colheita de amostras de forma asséptica. B. Um exemplo de lesão característica de infecção bacteriana, uma importante causa de mortalidade fetal e neonatal canina. Peritonite grave caracterizada pela presença de fibrina sobre o peritônio, hiperemia difusa e dilatação de alças intestinais, decorrente de onfalite.

Histopatológico:		Isolamento bacteriano:
Pulmão		Sangue cardíaco, Pulmão
Fígado		Fígado, Rim
Linfonodos		Cordão umbilical
Língua		Baço, Intestinos
Intestino		PCR:
Rim		Sangue cardíaco
Baço		Pulmão, Fígado
Encéfalo		Baço, Intestinos
Cordão umbilical		Rim, Cordão umbilical

Figura 3. Necropsia de neonato canino. Relação das amostras interessantes para a investigação da causa de morte de fetos e neonatos caninos. Na foto, colheita de sangue cardíaco através de uma incisão da parede do ventrículo direito. O sangue coletado de forma asséptica é uma amostra interessante para isolamento bacteriano, análises moleculares e sorológicas.

Infecções virais

Dentre os agentes virais, o herpesvírus canino e o vírus diminuto dos caninos são os mais estudados (Decaro et al., 2012a). Há raros relatos de infecção perinatal pelo parvovírus canino (Lenghaus e Studdert, 1982), adenovírus canino (Spalding et al., 1964; Almes et al., 2010) e morbilivirus canino (Pandher et al., 2006). A importância epidemiológica dos agentes virais requer mais estudos, mas sua prevalência em casos de mortalidade fetal e neonatal canina está em torno de 1 a 2% (Nielen et al., 1998; Larsen et al, 2015; Young et al., 2015).

O herpesvírus canino tipo 1 (CaHV-1) é um vírus DNA de fita dupla pertencente à subfamília Alphaherpesvirinae (Decaro et al., 2008). O herpesvírus canino encontra-se distribuído mundialmente e é considerado enzoótico na população canina. A soroprevalência é alta em diversos países, variando entre 20 e 80% (Evermann et al., 2011). Embora disseminado entre os cães, sua prevalência como causa de mortalidade neonatal canina parece ser baixa. Um estudo realizado na Dinamarca relata lesões e morte devido a infecção por CaHV-1 em apenas 1,8% de 57 fetos e neonatos examinados (Larsen et al., 2015).



A infecção pelo CaHV-1 pode ocasionar aborto, mumificação fetal, natimortalidade, nascimento de filhotes fracos, ou morte neonatal (Decaro et al., 2008). A doença é devastadora quando ocorre em neonatos infectados com menos de três semanas de vida. A partir de três semanas, embora ainda susceptíveis, o quadro clínico tende a ser mais brando. Ceratite, conjuntivite, traqueobronquite, vulvovaginite, balanopostite com vesículas pápulas e hiperplasia linfóide, ocorrem em jovens e adultos (Evermann et al., 2011).

A transmissão do CaHV-1 ocorre pela via transplacentária e por contato de mucosas com lesões, ou com aerossóis e secreções que contenham o vírus, com fetos e envoltórios fetais após aborto e a maioria das secreções de filhotes doentes, especialmente a urina, inclusive entre irmãos de ninhada que estejam eliminando o vírus. A transmissão também pode ocorrer via fômites (Evermann et al., 2011).

Após a infecção e replicação viral inicial, o CaHV-1 permanece latente, principalmente nos gânglios neuronais e em linfonodos. Durante a latência há declínio e até desaparecimento dos anticorpos circulantes. A reativação viral ocorre em momentos de estresse, imunossupressão e durante o proestro e estro (Decaro et al., 2008; Evermann et al., 2011).

A temperatura ótima para incubação do CaHV-1 *in vitro* é de 35 a 36°C, que corresponde a temperatura do neonato. Tentativas de tratamento de neonatos com elevação de sua temperatura corporal para 38,5 a 39,5 resultaram em maior sobrevivência, porém com sequelas neurológicas (Decaro et al., 2008).

Os neonatos acometidos normalmente desenvolvem anorexia, sinais de cólica, diarreia amarelada a acinzentada, choro constante, dispnéia, secreção nasal mucopurulenta ou hemorrágica, opistótono e movimentos de pedalagem. O óbito ocorre geralmente de um a três dias após o início dos sinais clínicos (Oliveira et al., 2009). As lesões caracterizam-se por necrose e petéquias na pele, serosa gastrointestinal, fígado, bexiga urinária, rins, pulmões, linfadenomegalia generalizada e esplenomegalia intensa, eritema na região periumbilical e raros corpúsculos de inclusão intranucleares em epitélio renal, pulmonar e hepatócitos (Oliveira et al., 2009; Decaro et al., 2008).

Nos neonatos que sobrevivem à infecção aguda, pode haver meningoencefalite, necrose segmentar cerebelar; fibroplasia e hiperplasia tubular renais e, ocasionalmente, dilatação tubular e displasia renal; nos olhos, há displasia de retina (Percy et al., 1971), além de panuveíte, ceratite, sinéquia, catarata, coriorretinite, degeneração de retina e neurite e atrofia do nervo óptico (Albert et al., 1976; Evermann et al., 2011).

Quando há mortalidade perinatal, que se aproxima de 100% dos filhotes da ninhada, a cadela geralmente não apresenta nenhum sinal clínico. Gestações subsequentes podem ser normais (Evermann et al., 2011).

O diagnóstico da infecção fetal ou neonatal pelo CaHV-1 pode ser realizado por necropsia, histopatologia e imunofluorescência (Oliveira et al., 2009) ou PCR de tecidos como pulmões, rim e fígado. A detecção do vírus deve ser associada às lesões características, pois o agente pode estar presente em animais assintomáticos (Larsen et al., 2015). Em adultos, a infecção pelo CaHV-1 pode ser diagnosticada por métodos sorológicos, como o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), ou pela PCR de sangue. Todavia, a soropositividade deve ser interpretada com cautela pois pode ocorrer também durante a latência da infecção e não representar risco de transmissão para fetos e neonatos. Por outro lado, o sangue não é uma boa amostra para a detecção direta do CaHV-1, pois a viremia nesta doença é rara, resultando em falso-negativos (Ronsse et al., 2005; Evermann et al., 2011).

O vírus diminuto canino (CnMV), também conhecido como parvovírus canino tipo-1, foi diagnosticado pela primeira vez como causa de mortalidade fetal e neonatal canina na década de 1990 (Carmichael et al., 1991; Harrison et al., 1992). O CnMV é um vírus pequeno (20 nm), do gênero *Bocaparvovirus* (ICTV, 2013), extremamente estável no meio ambiente e resistentes a desinfetantes comuns. Acredita-se que a transmissão natural do CnMV seja oronasal (Greene e Decaro, 2012). A transmissão transplacentária é relatada em cadelas inoculadas experimentalmente (Carmichael et al., 1991).

Estudos soropidemiológicos relatam positividade em cães entre 5 a 70% e sugerem que o CnMV tenha ampla distribuição mundial. Contudo, o real impacto do CnMV na saúde canina é desconhecido (Decaro et al., 2012a). Não há relatos da ocorrência do CnMV no Brasil até o momento.

As lesões decorrentes da infecção pelo CnMV incluem anasarca, pneumonia bronco-intersticial neutrofílica e histiocítica, atrofia e edema no timo, enterite catarral e necrose miocárdica, com conteúdo intestinal líquido ou pastoso amarelado e estriações pálidas acinzentadas no miocárdio (Harrison et al., 1992; Järplid et al., 1996; Decaro et al., 2012b). Corpúsculos de inclusão intranucleares basofílicos podem ser observados em pequena quantidade no miocárdio e no epitélio bronco-alveolar (Carmichael et al., 1991). Frequentemente, em uma ninhada, morbidade e mortalidade não atingem 100% (Harrison et al., 1992; Järplid et al., 1996; Decaro et al., 2012b). O diagnóstico da infecção pelo CnMV é limitado pela dificuldade de isolamento do vírus (Decaro et al., 2012b). Alternativas comerciais para o diagnóstico do CnMV não estão disponíveis no Brasil.

O parvovírus canino (CPV), pertencente ao gênero *Parvovirus* e família Parvoviridae (ICTV, 2013), foi identificado como uma causa importante de diarreia hemorrágica em cães no final da década de 70, denominado como parvovírus canino tipo-2 para diferenciá-lo do CnMV, também da família Parvoviridae. CPV é um pequeno vírus DNA, muito estável no meio ambiente e de alta transmissibilidade (Greene e Decaro, 2012).



A infecção em cães na fase perinatal pode desencadear doença generalizada, com necrose celular disseminada (Lenghaus e Studdert, 1982), muitas vezes evoluindo para a forma cardíaca nos filhotes sobreviventes (Robinson et al., 1980). Quando a infecção ocorre a partir de 6 semanas de idade, geralmente manifesta-se como a forma de gastroenterite necro-hemorrágica (Greene e Decaro, 2012).

Em neonatos naturalmente infectados, mortos entre 6 e 9 dias de vida, ocorre necrose, inflamação, e hemorragia nos pulmões, rins, intestinos, meninges, linfonodos e baço. Corpúsculos de inclusão intranucleares podem estar presentes em cardiomiócitos e células musculares lisas do trato gastrointestinal (Lenghaus e Studdert, 1982) e no epitélio da língua (Matsui et al., 1993). Casos fatais de dermatite ulcerativa são descritos na infecção pelo CPV em neonatos com duas semanas de idade (Woldemeskel et al., 2011).

O diagnóstico da infecção pelo CPV em neonatos caninos pode ser realizado a partir do isolamento viral de amostras de coração, pulmão, fígado, rim e intestino delgado (Lenghaus e Studdert, 1982). A detecção de antígenos virais em amostras de fezes pode ser realizada com o emprego de ELISA, que é específico, mas com limitada sensibilidade. O método com melhor sensibilidade para detecção do CPV em amostras de fezes de cães é a PCR. A detecção de antígenos ou de DNA do CPV pode ter resultados positivos na presença de cepas vacinais, até alguns meses após a vacinação (Greene e Decaro, 2012).

O vírus da cinomose canina (CDV) é uma causa de aborto, parto prematuro, mortalidade fetal e neonatal canina após inoculação experimental de cadelas gestantes. Os neonatos infectados apresentam atrofia tímica, depleção e/ou necrose linfóide, com a presença de corpúsculos de inclusão em células linfóides e epiteliais (Krakowka et al., 1977). Em casos de infecção natural diagnosticados em neonatos com cinco a 12 dias de idade, são descritos: emese, diarreia, epistaxe, pneumonia intersticial, na ausência de corpúsculos de inclusão. Antígenos do CDV detectados por imuno-histoquímica no epitélio bronquial e a reação positiva na RT-PCR confirmam a presença do CDV nos tecidos afetados (Pandher et al., 2006).

Infecção neonatal pelo adenovírus canino são raramente descritas. Filhotes entre a segunda e quarta semana de vida apresentam letargia, dispneia, secreção nasal, anorexia, vômito, diarreia, dor abdominal e morte devido a pneumonia (Spalding et al., 1964; Almes et al., 2010). Os pulmões e o fígado apresentam inflamação e necrose com corpúsculos de inclusão intranucleares. A infecção pelo adenovírus pode ser confirmada por imuno-histoquímica ou PCR (Almes et al., 2010).

Protozoários

Infecções protozoais são pouco relatadas em fetos e neonatos caninos. Contudo, transmissão transplacentária com infecção fetal e natimortalidade em ninhadas de cadelas portadoras de *Neospora caninum*, *Toxoplasma gondii* (Taques et al., 2016) e *Leishmania infantum* (Pangrazio et al., 2009; Silva et al., 2009), ocorrem com frequência. Entretanto, a importância destes agentes como causa de morte fetal e neonatal requer mais estudos, pois em muitos casos a detecção da infecção ocorre na ausência de lesões (Taques et al., 2016; Silva et al., 2009). Morte neonatal devido a pneumonia, miocardite, encefalite e nefrite, na segunda e terceira semana de vida é descrita em infecção por *N. caninum* (MacAllister et al., 2016; Reis et al., 2016).

A alta positividade entre natimortos (Taques et al., 2016) e o risco de transmissão sexual de *T. gondii* (Arantes et al., 2009) e *L. infantum* (Turchetti et al., 2013) são relevantes para que os agentes protozoais sejam incluídos na lista de exames a serem realizados antes do acasalamento. Todavia, cadelas com resultados negativos em sorologia e/ou PCR de sangue podem ser portadoras e infectar os filhotes. O diagnóstico da infecção fetal ou neonatal por estes agentes protozoais pode ser realizado pela PCR de tecidos (Taques et al., 2016) e pelo exame histopatológico associado a imuno-histoquímica (Pangrazio et al., 2009).

Isospora canis é uma causa de diarreia, raramente hemorrágica, vômito, anorexia, desidratação e morte e pode infectar neonatos caninos por meio de ingestão de oocistos. O período pré-patente é de 7 a 11 dias. Neonatos caninos e filhotes muito jovens têm maior risco de adoecer. O diagnóstico se dá pela detecção de oocistos de *I. canis* em exames coproparasitológicos (Datz, 2011).

Helmintos

Toxocara canis, *Ancylostoma caninum* e *Dirofilaria immitis* são helmintos nematoides com a capacidade de infectar fetos ou neonatos caninos de forma vertical. Contudo, apesar de considerado importante por alguns autores, sua prevalência como causa de morbidade e mortalidade neonatal não é clara (Johnson et al., 1987; Datz, 2011).

T. canis e *A. caninum* podem causar infecção pela via transplacentária e pela via transmamária, devido a ativação de larvas somáticas latentes nos tecidos da cadela. As larvas realizam migração hepato-pulmonar-traqueal nos filhotes até serem deglutidas para chegar ao intestino e se tornarem adultos. Podem ocorrer lesões no fígado, pulmões e rins. Estágios somático e larval são resistentes a anti-helmínticos (Datz, 2011; Overgaauw e van Knapen, 2013). Os humanos se infectam com larvas migrans de *T. canis* através da ingestão de ovos embrionados e larvas, e a principal fonte de contaminação do ambiente com ovos é a cadela lactante (Overgaauw e van Knapen, 2013).

O diagnóstico de *T. canis* e *A. caninum* é realizado pela detecção de ovos no exame coproparasitológico ou dos adultos no lúmen intestinal na necropsia, mas nos neonatos pode haver infecção maciça com formas imaturas, que ainda não eliminam ovos nas fezes (Johnson et al., 1987). A infecção por larvas migrans viscerais de *T. canis* pode ser detectada por imuno-histoquímica (Flecher et al., 2016).

Considerações finais

As causas de mortalidade fetal e neonatal canina são diversas e muitas vezes os sinais são inespecíficos ou ausentes, devido à morte súbita. Seu diagnóstico depende da realização de necropsia, da colheita de amostras para exame histopatológico e identificação de agentes infecciosos, além de ampla anamnese (Lamm e Njaa, 2012). Sempre que possível, as placentas devem ser analisadas, pois em alguns casos o agente etiológico poderá ser identificado apenas nos anexos e não no feto (Schlafer, 2008; Sahin et al., 2014). É de extrema importância que os filhotes destinados à necropsia sejam resfriados, e nunca congelados, e que o exame seja realizado o mais rápido possível, para possibilitar a identificação das lesões (Verstegen, 2008) (Figura 4).



Figura 4. Pirâmide da abordagem diagnóstica de casos de mortalidade fetal e neonatal canina. A base do sucesso é a realização de necropsia em um filhote fresco, resfriado, nunca congelado. Para a determinação correta das lesões e da etiologia são fundamentais também a realização de exame histopatológico e pesquisa de agentes infecciosos.

A identificação de agentes infecciosos em amostras provenientes da mãe ou do filhote morto não necessariamente confirma sua relação com a morte fetal ou neonatal. Por esta razão, para o correto diagnóstico, a identificação do agente etiológico deve ser associada à presença de lesões características, os diagnósticos diferenciais devem ser investigados e a possibilidade de coinfeção deve ser considerada (Lamm et al., 2010; Larsen et al., 2015). A determinação da hipóxia como causa de natimortalidade em casos de distocia depende da exclusão de doença fetal prévia, como infecções bacterianas e protozoais (Taques et al., 2016), que possam debilitar o feto e predispor a complicações durante o parto (Luz et al., 2015).

Referências

- Albert DM, Lahav M, Carmichael LE, Percy DH.** Canine herpes-induced retinal dysplasia and associated ocular anomalies. *Invest Ophthalmol*, v.15, p.267-278, 1976.
- Almes KM, Janardhan KS, Anderson J, Hesse RA, Patton KM.** Fatal canine adenoviral pneumonia in two litters of bulldogs. *J Vet Diagn Invest*, v.22, p.780-784, 2010.
- Arantes TP, Lopes WDZ, Ferreira RM, Pieroni JSP, Pinto VMR, Sakamoto CA, Costa AJ.** *Toxoplasma gondii*: evidence for the transmission by semen in dogs. *Exp Parasitol*, v.123, p.190-194, 2009.
- Caldow GL, Graham MM.** Abortion in foxhounds and a ewe flock associated with *Salmonella* Montevideo infection. *Vet Rec*, v.142, p.138-139, 1998.
- Carmichael LE.** Abortion in 200 beagles. *J Am Vet Med Assoc*, v.149, p.1126, 1966.
- Carmichael LE, Kenney RM.** Canine abortion caused by *Brucella canis*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.152, n.6, p.605-16, 1968.
- Carmichael LE, Schlafer DH, Hashimoto A.** Pathogenicity of minute virus of canines (MVC) for the canine fetus. *Cornell Vet*, v.81, p.151-171, 1991.
- Datz C.** Parasitic and protozoal diseases. In: Peterson ME, Kutzler MA.(Ed.). *Small animals paediatrics: the first*



- 12 months of life. St. Louis: Saunders, p.82-87, 2011.
- Decaro N, Carmichael LE, Buonavoglia C.** Viral reproductive pathogens of dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v.42, p.583-598, 2012a.
- Decaro N, Amorisco F, Lenoci D, Lovero A, Colaianni ML, Losurdo M, Desario C, Martella V, Buonavoglia C.** Molecular characterization of Canine minute virus associated with neonatal mortality in a litter of Jack Russell terrier dogs. *J Vet Diagn Invest*, v.24, n.4, p.755-758, 2012b.
- Decaro N, Martella V, Buonavoglia C.** Canine Adenoviruses and Herpesvirus. *Vet Clin North Am Small Anim*, v.38, p.799-814, 2008.
- Dentringer CM, Jacob K, Lee LV, Mendez HA, Chotikanatis PL, McDonough PL, Chico DM, De BK, Tiller RV, Traxler RM, Campagnolo ER, Schmitt D, Guerra MA, Slavinski SA.** Human *Brucella canis* infection and subsequent laboratory exposures associated with a puppy. New York City: Zoonoses and Public Health, 2014.
- Dumon C.** Patologia Neonatal do Filhote. Os primeiros 15 dias. In: Prats, A. Neonatologia e Pediatria: canina e felina. São Caetano do Sul: Interbook, p.126-151, 2005.
- Evermann JF, Ledbetter EC, Maes RK.** Canine Reproductive, Respiratory, and Ocular Diseases due to Canine Herpesvirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v.41, p.1097-1120, 2011.
- Flecher MC, Musso C, Martins IVF, Pereira FEL.** Larval migration of the ascarid nematode *Toxocara canis* following infection and re-infection in the gerbil *Meriones unguiculatus*. *J Helminthol*, v.90, p.569-576, 2016.
- Graham EM, Taylor DJ.** Bacterial Reproductive Pathogens of Cats and Dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v.42, p.561-582, 2012.
- Greene CE, Carmichael LE.** Canine Brucellosis. In: Greene CE (4ed.). *Infectious Diseases of the Dog and the Cat*. St. Louis: Saunders, p.398-411, 2012.
- Greene CE, Decaro N.** Canine viral enteritis. In: Greene CE (4ed.). *Infectious Diseases of the Dog and the Cat*. St. Louis: Saunders, 2012. p.67-80.
- Harrison LR, Styer EL, Pursell AR, Carmichael LE, Nietfeld JC.** Fatal disease in nursing puppies associated with minute virus of canine. *J Vet Diagn Invest*, v.4, p.19-22, 1992.
- Holst BS, Löfqvist K, Ernholm L, Eld K, Cedersmyg M, Hallgren G.** The first case of *Brucella canis* in Sweden: background, case report and recommendations from a northern European perspective. *Acta Vet Scand*, v.54, p.18-27, 2012.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV).** Edinburgh: Virus Taxonomy, 2013. Disponível em: <<http://www.ictvonline.org/proposals/2013.001a-aaaV.A.v4.Parvoviridae.pdf>>. Acesso em: 20 fev. 2015.
- James DR, Golovsky G, Thornton JM, Goodchild L, Havlicek M, Martin P, Krockenberger MB, Marriott DJE, Ahuja V, Malik R.** Clinical management of *Brucella suis* infection in dogs and implications for public health. *Aust Vet J*, v.95, p.19-25, 2017.
- Järplid B, Johansson H, Carmichael LE.** A fatal case of pup infection with minute virus of canines (MVC). *J Vet Diagn Invest*, v.8, p.484-497, 1996.
- Johnson CA, Grace JA, Probst MR.** The effect of maternal illness on perinatal health. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v.17, p.555-566, 1987.
- Johnston SD, Raksil S.** Fetal loss in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v.17, p.535-554, 1987.
- Keid LB, Chiebao DP, Batinga MCA, Faita T, Diniz JA, Oliveira TMF, Ferreira HL, Soares RM.** *Brucella canis* infection in dogs from commercial breeding kennels in Brazil. *Transbound Emerg Dis*, v.64, p.691-697, 2017.
- Keid LB, Soares RM, Morais ZM, Richtzenhain LJ, Vasconcellos SA.** *Brucella* spp. isolation from dogs from commercial breeding kennels in São Paulo State, Brazil. *Braz J Microbiol*, v.35, p.161-166, 2004.
- Keid LB, Soares RM, Vasconcellos SA, Megid J, Salgado VR, Richtzenhain LJ.** Comparison of agar gel immunodiffusion test, rapid slide agglutination test, microbiological culture and PCR for the diagnosis of canine brucellosis. *Res Vet Sci*, v.86, p.22-26, 2009.
- Kishnani PS, Faulkner E, Vancamp S, Jackson M, Brown T, Boney A, Koeberl D, Chen YT.** Canine model and genomic structural organization of glucogen storage disease type Ia (GSD Ia). *Vet Pathol*, v.38, p.83-91, 2001.
- Krakowka S, Hoover EA, Koestner A, Ketring K.** Experimental and naturally occurring transplacental transmission of canine distemper virus. *Am J Vet Res*, v.38, p.919-922, 1977.
- Lamm CG, Ferguson AC, Lehenbauer TW, Love BC.** Streptococcal infection in dogs: a retrospective study of 393 cases. *Vet Pathol*, v.47, p.387-395, 2010.
- Lamm CG, Njaa BL.** Clinical approach to abortion, stillbirth, and neonatal death in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, v.42, p.501-513, 2012.
- Larsen RW, Kiupel M, Balzer HJ, Agerholm JS.** Prevalence of canid herpesvirus-1 infection in stillborn and dead neonatal puppies in Denmark. *Acta Vet Scand*, v.57, n.1, 2015.
- Lenghaus C, Studdert MJ.** Generalized parvovirus disease in neonatal pups. *J Am Vet Med Assoc*, v.181, n.1, p.41-45, 1982.



- Lourenço MLG, Machado LHA.** Características do período de transição fetal-neonatal e particularidades fisiológicas do neonato canino. *Rev Bras Reprod Anima*, v.37, n.4, p.303-308, 2013.
- Louw GJ.** Osteochondrodysplasia in a litter of bulldog puppies. *J S Afr Vet Assoc*, v.54, n.2, p.129-131, 1983.
- Luz MR, Münnich A, Vannucchi CI.** Novos enfoques na distocia em cadelas. *Rev Bras Reprod Anim*, v.39, p.354-361, 2015.
- Macallister MM, Funnel O, Donahoe SL, Slapeta J.** Unusual presentation of neosporosis in a neonatal puppy from a litter of bulldogs. *Aust Vet J*, v. 94, n.11, p.411-414, 2016.
- Matsui T, Matsumoto J, Kanno T, Awakura T, Taniyama H, Furuoka H, Ishikawa, H.** Intranuclear inclusions in the stratified squamous epithelium of the tongue in dogs and cats with parvovirus infection. *Vet Pathol*, v.30, p.303-305, 1993.
- Meloni T, Martino PA, Grieco V, Pisu MC, Banco B, Rota A, Veronesi MC.** A survey on bacterial involvement in neonatal mortality in dogs. *Vet Ital*, v.50, n.4, p.293-299, 2014.
- Mila H, Feugier A, Grellet A, Anne J, Gonnier M, Martin M, Rossig L, Chastant-Maillard S.** Inadequate passive immune transfer in puppies: definition, risk factors and prevention in a large multi-breed kennel. *Prev Vet Med*, v.116, p. 209-213, 2014.
- Milani C, Corró M, Drigo M, Rota A.** Antimicrobial resistance in bacteria from breeding dogs housed in kennels with differing neonatal mortality and use of antibiotics. *Theriogenology*, v.78, p.1321-1328, 2012.
- Mol JPS, França SA, Paixão TA, Santos RL.** Laboratorial diagnosis of animal brucellosis. *R Bras Ci Vet*, v.19, p.117-126, 2012.
- Münnich A, Lübke-Becker A.** *Escherichia coli* infections in newborn puppies—clinical and epidemiological investigations. *Theriogenology*, v.62, p.562-575, 2004.
- Münnich A, Küchenmeister U.** Causes, Diagnosis and Therapy of Common Diseases in Neonatal Puppies in the First Days of Life: Cornerstones of Practical Approach. *Reprod Dom Anim*, v.49, Suppl.2, p.64-74, 2014.
- Nielen ALJ, Van Der Gaag I, Knol BW, Schukken YH.** Investigation of mortality and pathological changes in a 14-month birth cohort of boxer puppies. *Vet Rec*, v.142, p.602-606, 1998.
- Oliveira EC, Sonne L, Bezerra Júnior PS, Teixeira EM, Dezengrini R, Pavarini SP, Flores EF, Driemeier D.** Achados clínicos e patológicos em cães infectados naturalmente por herpesvírus canino. *Pes Vet Bras*, v.29, p.637-642, 2009.
- Olsen SC, Palmer MV.** Advancement of Knowledge of Brucella Over the Past 50 Years. *Vet Pathol*, v.51, p.1076-1089, 2014.
- Overgaauw PAM, Van Knapen F.** Veterinary and public health aspects of *Toxocara* spp. *Vet Parasitol*, v.193, p.398-403, 2013.
- Panciera DL, Purswell BJ, Kolster KA.** Effect of short-term hypothyroidism on reproduction in the bitch. *Theriogenology*, v.68, p.316-321, 2007.
- Pandher K, Podell B, Gould DH, Johnson BJ, Thompson S.** Interstitial pneumonia in neonatal canine pups with evidence of canine distemper virus infection. *J Vet Diagn Invest*, v.18, p.201-204, 2006.
- Pangrazio KK, Costa EA, Amarilla SP, Cino AG, Silva TMA, Paixão TA, Costa LF, Dengues EG, Diaz AAR, Santos RL.** Tissue distribution of *Leishmania chagasi* and lesions in transplacentally infected fetuses from symptomatic and asymptomatic naturally infected bitches. *Vet Parasitol*, v.165, p.327-331, 2009.
- Percy DH, Carmichael LE, Albert DM, King JM, Jonas AM.** Lesions in Puppies Surviving Infection with Canine Herpesvirus. *Vet Pathol*, v.8, p.37-53, 1971.
- Peterson ME.** Neonatal mortality. In: Peterson ME, Kutzler, MA. (Ed.). *Small animals paediatrics: the first 12 months of life*. St. Louis: Saunders, 2011. p.82-87.
- Philbey AW, Mather HA, Gibbons JF, Thompson H, Taylor DJ, Coia JE.** Serovars, bacteriophage types and antimicrobial sensitivities associated with salmonellosis in dogs in the UK (1954-2012). *Vet Rec*, v.174, p.94, 2014.
- Prats A.** Período neonatal. In: Prats A. *Neonatalogia e Pediatria: canina e felina*. São Caetano do Sul: Interbook, 2005. p.30-41.
- Pretzer SD.** Bacterial and protozoal causes of pregnancy loss in the bitch and queen. *Theriogenology*, v.70, p.320-326, 2008.
- Reis RPC, Crisman R, Roser M, Malik R, Slapeta J.** Neonatal neosporosis in a 2-week-old bernese mountain dog infected with multiple *Neospora caninum* strains based on MS10 microsatellite analysis. *Vet Parasitol*, v.221, p.134-138, 2016.
- Robinson WF, Huxtable CR, Pass DA.** Canine parvoviral myocarditis: a morphologic description of the natural disease. *Vet Pathol*, v.17, p.282-293, 1980.
- Ronsse V, Verstegen J, Thiry E, Onclin K, Aeberlé C, Brunet S, Poulet H.** Canine Herpesvirus-1 (CHV-1): Clinical, serological and virological patterns in breeding colonies. *Theriogenology*, v.64, p.61-74, 2005.
- Rota A, Milani C, Drigo I, Drigo M, Corró M.** Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* from breeding dogs. *Theriogenology*, v.75, p.115-121, 2011.
- Sahin O, Burrough ER, Pavlovic N, Frana TS, Madson DM, Zhang Q.** *Campylobacter jejuni* as a cause of canine abortions in the United States. *J Vet Diagn Invest*, v.26, n.5, p.699-704, 2014.



- Schäfer-Somi S, Spergser J, Breitenfellner J, Aurich JE.** Bacteriological status of canine milk and septicaemia in neonatal puppies - a retrospective study. *J Vet Med*, v.50, p.343-346, 2003.
- Schlafer DH.** Canine and feline abortion diagnostics. *Theriogenology*, v.70, p.327-331, 2008.
- Silva SM, Ribeiro VM, Ribeiro RR, Tafuri WL, Melo MN, Michalick MSM.** First report of vertical transmission of *Leishmania (Leishmania) infantum* in a naturally infected bitch from Brazil. *Vet Parasitol*, v.166, p.159-162, 2009.
- Spalding VT, Hudd HK, Langman BA.** Isolation of C.V.H. from puppies showing the "fading puppy" syndrome. *Vet Rec*, v.76, p.1402-1403, 1964.
- Taques IGG, Barbosa TR, Martini AC, Pitchenin LM, Braga IA, Melo ALT, Nakazato L, Dutra V, Aguiar DM.** Molecular assessment of the transplacental transmission of *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Brucella canis* and *Ehrlichia canis* in dogs. *Com Im Microbiol Inf Dis*, v.49, p.47-50, 2016.
- Tønnessen R, Borge KS, Nødtvedt A, Indrebø A.** Canine perinatal mortality: A cohort study of 224 breeds. *Theriogenology*, v.77, p.1788-1801, 2012.
- Turchetti AP, Souza TD, Paixão TA, Santos RL.** Sexual and vertical transmission of visceral leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries*, v.8, p.403-407, 2013.
- Vannucchi CI, Kishi D, Regazzi FM, Silva LCG, Veiga GAL, Angrimani DSR, Lúcio CF, Nichi M .** The oxidative stress, antioxidante profile and acid-base status in pre-term and term neonates. *Reprod Dom Anim*, v.50, p.240-246, 2015.
- Vannucchi CI, Silva LCG, Lúcio CF, Regazzi FM, Veiga GAL, Angrimani DSR.** Prenatal and neonatal adaptations with a focus on the respiratory system. *Reprod Dom Anim*, v.47, p.177-181, 2012.
- Vela AI, Falsen E, Simarro I, Rollan E, Collins MD, Domínguez L, Fernandez-Garayzabal JF.** Neonatal mortality in puppies due to bacteremia by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*. *J Clin Microbiol*, v.44, p.666-668, 2006.
- Verstegen J, Dhaliwal G, Verstegen-Onclin K.** Canine and feline pregnancy loss due to viral and non-infectious causes: A review. *Theriogenology*, v.70, p.304-319, 2008.
- Wanke MM.** Canine brucellosis. *Anim Reprod Sci*, v.82-83, p.195-207, 2004.
- Wareth G, Melzer F, El-Diasty M, Schmoock G, Elbauomy E, Abdel-Hamid N, Sayer A, Neubauer H.** Isolation of *Brucella abortus* from a dog and a cat confirms their biological role in re-emergence and dissemination of bovine brucellosis in dairy farms. *Transbound Emerg Dis*, v.63, 2016.
- Woldemeskel M, Liggett A, Ilha M, Saliki JT, Johson LP.** Canine parvovirus-2b-associated erythema multiforme in a litter of English Setter dogs. *J Vet Diagn Invest*, v.23, n.3, p.576-580, 2011.
- Young CN, Haldorson G, Memon MA.** Diagnosis of canine and feline neonatal death: a retrospective study of 107 cases (2000-2010). *Clin Therio*, v.7, n.1, p.53-57, 2015.
-