



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

JULIANA GUIMARÃES SARQUIS

Dirofilariose (*Dirofilaria immitis*) em Cães e Gatos

Monografia apresentada para a conclusão do
Curso de Medicina Veterinária da Faculdade
de Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília - UnB.

Brasília - DF

2012



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

JULIANA GUIMARÃES SARQUIS

Dirofilariose (*Dirofilaria immitis*) em Cães e Gatos

Monografia apresentada para a conclusão do
Curso de Medicina Veterinária da Faculdade
de Agronomia e Medicina Veterinária da
Universidade de Brasília - UnB.

Brasília - DF

2012

Sarquis, Juliana Guimarães

Dirofilariose (*Dirofilaria immitis*) em Cães e Gatos./ Juliana Guimarães Sarquis; orientação de Gláucia Bueno Pereira Neto. – Brasília, 2012.

111p. : il

Monografia – Universidade de Brasília / Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2012.

1. Dirofilárias. 2. Filarídeos. 3. Cães. 4. Zoonose. I. Sarquis, J. G. II. Dirofilariose (*Dirofilaria immitis*) em Cães e Gatos.

Cessão de Direitos

Nome do Autor: Juliana Guimarães Sarquis

Título da Monografia de Conclusão de Curso: Dirofilariose (*D. immitis*) em Cães e Gatos

Ano: 2012

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

Juliana Guimarães Sarquis

Endereço eletrônico: sarquis.juliana@gmail.com

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do Autor: Juliana Guimarães Sarquis

Título: Dirofilariose (*D. immitis*) em Cães e Gatos

Monografia de conclusão do curso de Medicina Veterinária apresentada à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Gláucia Bueno Pereira Neto

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. Jair Duarte da Costa Júnior

Instituição: Universidade de Brasília

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Dr. Carlos Eduardo Vasconcelos da Silva

Instituição: Hospital Veterinário Clemenceau

Julgamento: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, que acreditaram em mim, me apoiaram e me incentivaram a seguir meus sonhos. Sem eles, jamais conseguiria.

Também dedico este trabalho a todos os professores da minha vida escolar e acadêmica. Vocês são minha inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que contribuíram, diretamente ou indiretamente, para que eu concluísse esta etapa em minha vida.

Aos meus pais por todo o amor, apoio e educação. Vocês são minha base e meu porto seguro.

A todos os meus amigos, pelo companheirismo, pela confiança, por todos os dias e aulas compartilhadas. Vocês tornaram os meus dias mais felizes e a caminhada mais alegre.

Às minhas amigas Nina Toralles Caniello, Fernanda Gouveia, Janaína Dias Barisson, Daniele Benites e Andréa Perez, por estarem presentes nos momentos bons e, principalmente, por permanecerem nos momentos difíceis. Serei eternamente grata.

À minha orientadora e professora Gláucia Bueno Pereira Neto, pelo apoio e dedicação.

Ao meu professor de iniciação científica Ricardo Titze de Almeida e a todo o grupo do Laboratório de Tecnologias para Terapia Gênica da UnB os quais contribuíram muito para a minha formação.

Aos animais, pelo amor incondicional. É o que faz a nossa profissão valer à pena.

A Deus, por cada dia vivido, com alegria, saúde e paz.

EPÍGRAFE

“A compaixão pelos animais está intimamente ligada à bondade de caráter, e quem é cruel com os animais não pode ser um bom homem.”

Arthur Schopenhauer

RESUMO

SARQUIS, J. G. Dirofilariose (*Dirofilaria immitis*) em Cães e Gatos. [Canine and Feline Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*)]. 2012. 111 p. Monografia (Conclusão do Curso de Medicina Veterinária) - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF. A dirofilariose é uma doença transmitida por mosquitos que acomete diversas espécies de mamíferos, incluindo cães, felinos e o homem. O nematódeo *Dirofilaria immitis*, seu agente etiológico, causa doença cardiorrespiratória grave em cães e canídeos silvestres, considerados seus hospedeiros naturais. O potencial patogênico deste parasita também é atualmente reconhecido em felinos, os quais desenvolvem doença respiratória mesmo albergando apenas parasitas imaturos e morte súbita secundária a morte de um único parasita adulto. Em humanos, a *D. immitis* causa dirofilariose pulmonar, uma zoonose negligenciada e com importante impacto na saúde pública. Evidências da disseminação da dirofilariose por diferentes países de todos os continentes, incluindo áreas anteriormente consideradas livres da doença, indicam a necessidade de estudos para compreender os fatores responsáveis pela sua nova distribuição geográfica. Além disso, o aumento do número de casos animais e humanos reflete a necessidade da conscientização de médicos e veterinários da importância do conhecimento dos aspectos clínicos, patológicos e epidemiológicos da dirofilariose. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura sobre os principais aspectos relacionados à dirofilariose em cães e gatos, assim como expor informações atuais acerca da epidemiologia, diagnóstico, tratamento e profilaxia desta doença.

Palavras-chave: Dirofilárias, filarídeos, cães, zoonose

ABSTRACT

SARQUIS, J. G. [Canine and Feline Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*)]. *Dirofilariose (Dirofilaria immitis) em Cães e Gatos*. 2012. 111 p. Monografia (Conclusão do Curso de Medicina Veterinária) - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, DF. Heartworm disease is transmitted by mosquitoes and can affect different mammals, including dogs, cats and humans. This disease is caused by the nematode *Dirofilaria immitis*, which leads to severe cardiorespiratory disease in dogs and wild canids, considered its main hosts. Felines can also be affected, presenting respiratory disease even in the presence of only immature worms. Cats can also suddenly die after the death of a single adult worm. In humans, *Dirofilaria immitis* causes pulmonary dirofilariasis, a neglected zoonose which has an important impact on public health. Evidences of the spread of the disease to different countries in all continents, including free areas, indicate the need of studies to understand the factors responsible for its new geographic distribution. The increase of animal and human cases of the disease reflects the need of the awareness of physicians and veterinarians about the importance of knowing the clinical, pathologic and epidemiologic aspects of heartworm disease. The objective of this work is to present a literature review about the main aspects of heartworm disease in dogs and cats and also to expose current information about the epidemiology, diagnosis, treatment and prevention of this disease.

Key-words: *Dirofilaria*, filarids, dogs, zoonosis

Lista de Figuras

- Figura 1 - Morfologia de *D. immitis*. A: extremidade posterior de um macho, vista ventral; B: extremidade anterior de uma fêmea, vista ventral; C: extremidade anterior de uma fêmea, vista ventral; D: extremidade anterior de uma fêmea, vista ventral; E: extremidade posterior de uma fêmea, vista lateral. Fonte: Manfredi et al., 2007.5
- Figura 2 - Ciclo de vida de *Dirofilaria immitis* em cães e gatos. Fonte: Adaptado de *American Heartworm Society*, 2012. 11
- Figura 3 - Mapa ilustrando o primeiro e último valor relatado de prevalência nacional em países da América Latina e no México. Fonte: LABARTHE & GUERRERO (2005)..... 15
- Figura 4 - microfilaria de *D. immitis* observada em esfregaço de sangue a fresco em aumento de 100X. Fonte: Datz, 2003.....33
- Figura 5 - microfíliarias de *D. immitis* observadas no plasma em tubo de microhematócrito (Aumento de 100X). Fonte: Datz, 2003.34
- Figura 6 - Extremidade anterior e posterior de *D. immitis* (A, B) e *D. repens* (C, D) visualizadas através do Teste de Knott modificado. Fonte: Traversa et al., 2010.....35
- Figura 7 - Padrões de manchas ácido-fosfatase positivas em microfíliarias de diferentes espécies. Fonte: Schrey e Trautvetter, 1998.36
- Figura 8 - Microfíliarias de *D. immitis*, teste de filtração (aumento de 40X). Fonte: Datz, 2003.37
- Figura 9 - Dilatação e tortuosidade de ramos das artérias pulmonares em cão com dirofilariose moderada. Fonte: *American Heartworm Society*, 2012.....27

Figura 10 - Cão com dirofilariose grave. Fonte: <i>American Heartworm Society</i> , 2012.....	26
Figura 11: Ecocardiograma evidenciando a presença de vermes adultos de <i>D. immitis</i> na artéria pulmonar. Fonte: <i>American Heartworm Society</i> , 2012.	28
Figura 12: Sumário de testes diagnóstico para dirofilariose felina e sua interpretação. Fonte: Adaptado de <i>American Heartworm Society</i> , 2012b.....	65

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Desenvolvimento da <i>D. immitis</i> em cães e gatos. Fonte: Adaptado de Manfredi et al., 2007.	10
Tabela 2 - Distribuição da dirofilariose animal (<i>D. immitis</i>) na Europa nos anos anteriores a 2001 e entre os anos de 2002 e 2011. Fonte: Adaptado de MORCHÓN et al., 2012.	13
Tabela 3 - Resultados de três testes comerciais para detecção de antígenos realizados em amostras de soro sanguíneo de 208 cães com baixa carga parasitária de <i>D. immitis</i> e de 32 cães não infectados. Fonte: Adaptado de Atkins, 2003.	31
Tabela 4 - Morfologia de microfírias de diferentes espécies. Fonte: Adaptado de Schrey e Trautvetter, 1998.	36
Tabela 5 - Classificação de animais quanto ao risco da ocorrência de complicações tromboembólicas secundárias ao uso de adulticidas no tratamento de dirofilariose. Fonte: Adaptado de Venco, 2007.	40
Tabela 6 - Fármacos utilizados na prevenção da dirofilariose em cães e gatos. Fonte: Adaptado de Genchi et al., 2007.	55
Tabela 7 - Preços de diferentes produtos disponíveis no mercado para a prevenção da dirofilariose.	56
Tabela 8 - Comparação entre Doença Respiratória Associada à Dirofilariose (HARD) e dirofilariose crônica em felinos. Fonte: Lee e Atkins, 2010.	59
Tabela 9 - Achados clínicos em gatos diagnosticados com dirofilariose ($n=34$). Fonte: Adaptado de Venco et al., 2008.	60
Tabela 10 - Interpretação de métodos diagnósticos utilizados para diagnóstico de dirofilariose felina. Fonte: Adaptado de <i>American Heartworm Society</i> , 2012b.	67

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Histórico	3
3. Características Biológicas de <i>Dirofilaria Immitis</i>	4
3.1. Morfologia	4
3.2. Hospedeiros Intermediários	5
3.3. Hospedeiros Definitivos	7
3.4. Ciclo de Vida	9
4. Epidemiologia	11
5. Fisiopatogenia	19
6. Diagnóstico	24
6.1. Testes de identificação de antígenos	29
6.2. Testes para identificação de microfilárias	32
6.2.1. <i>Exame direto de sangue a fresco</i>	32
6.2.2. <i>Técnica do Microhematócrito</i>	33
6.2.3. <i>Teste de Knott Modificado</i>	34
6.2.4. <i>Teste de filtração</i>	37
6.3. Outras técnicas	37
6.3.1. <i>Reação em cadeia da polimerase – PCR</i>	37
6.3.2. <i>Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)</i>	38
6.4. Exames complementares	24
7. Tratamento	39
7.1. Considerações iniciais ao tratamento	39
7.2. Tratamento Farmacológico	42
7.2.1. <i>Dicloridrato de Melarsomina (Immiticide ®, Merial)</i>	42
7.2.2. <i>Lactonas Macrocíclicas (ivermectina, milbemicina oxima, selamectina, moxidectina)</i>	43
7.2.3. <i>Doxiciclina</i>	44
7.3. Tratamento cirúrgico	46
7.4. Tratamento de complicações	47
7.4.1. <i>Tromboembolismo Pulmonar</i>	47

7.4.2. Síndrome da veia cava.....	48
7.4.3. Migrações aberrantes.....	48
8. Prevenção	49
8.1. Lactonas Macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas).....	50
9. Dirofilariose Felina.....	57
10. Dirofilariose em Humanos	72
11. Conclusão	76
12. Referências Bibliográficas	77

1. Introdução

A dirofilariose é uma doença parasitária transmitida por mosquitos dos gêneros *Aedes*, *Anopheles* e *Culex* e acomete diversas espécies de mamíferos, incluindo o homem. O agente etiológico, *Dirofilaria immitis*, é considerado um dos parasitas mais patogênicos de cães. Esta enfermidade pode ser potencialmente fatal para cães e canídeos silvestres, considerados os hospedeiros definitivos do parasita (BOLIO & GONZALES et al., 2007).

As *D. immitis* são encontradas nas artérias pulmonares e, ocasionalmente, ventrículo direito, podendo causar doença cardiorrespiratória grave em animais. Sinais clínicos típicos incluem tosse crônica, dispnéia, intolerância ao exercício, fadiga e perda de peso. Colapso agudo seguido por morte também pode ocorrer. A presença de parasitas no coração direito pode levar à insuficiência cardíaca direita (DILLON et al., 1995).

O homem e outros mamíferos, como o gato doméstico e felinos selvagens, são considerados hospedeiros acidentais de *D. immitis*. Felinos geralmente são mais resistentes à infecção, porém, em alguns casos, podem ocorrer doença respiratória e até morte súbita (SCHREY & TRAUTVETTER, 1998; MATTOS et al., 2008; LAN et al., 2012).

O cão doméstico e canídeos selvagens são fontes de infecção para o mosquito, que ingere as microfíliarias após alimentar-se de sangue do animal infectado. A transmissão ocorre quando outro animal é picado pelo mosquito contendo larvas infectantes de *D. immitis*.

A presença do mosquito transmissor e de animais reservatórios da infecção são fatores indispensáveis para garantir a manutenção e a transmissão da doença em um dado território. Desta maneira, a introdução de novas espécies de vetores e sua adaptação em novos ambientes, assim como a maior movimentação de cães entre diferentes países, garantiu ampla distribuição desta doença em diferentes áreas do globo (MORCHÓN et al., 2012).

A *D. immitis* é atualmente considerada uma das espécies filarídeas de maior importância na Europa e nos Estados Unidos, por causar doença grave em animais e devido ao seu potencial zoonótico (BOWMAN et al., 2009; OTRANTO et al., 2009).

Em humanos a *D. immitis* causa dirofilariose pulmonar, que se caracteriza pela presença de um nódulo pulmonar benigno solitário de forma esférica ou oval, de densidade homogênea e bordas bem definidas e lisas. Apesar de não causar doença grave nos humanos, esta zoonose possui um impacto importante na saúde pública pelo seu difícil diagnóstico, o que representa alto custo com exames e procedimentos, e pelo estresse causado pela realização de procedimentos invasivos e arriscados para a vida do paciente (THEIS, 2005).

Apesar da facilidade da realização da prevenção, a dirofilariose é responsável pela morte de animais em todo o mundo. Além disso, casos da doença em seres humanos aumentaram consideravelmente nos últimos anos, o que indica a necessidade de pesquisas e estudos epidemiológicos para uma maior compreensão do novo padrão de distribuição da dirofilariose e para o desenvolvimento de testes diagnósticos eficientes e não invasivos para diagnóstico em humanos. Adicionalmente, a conscientização da comunidade médica, tanto humana quanto veterinária, em relação à importância desta patologia é imprescindível para evitar erros de diagnóstico em humanos e para orientar os proprietários de animais quanto à necessidade da realização da prevenção em áreas endêmicas para a doença, diminuindo, desta maneira, o risco da transmissão da doença para outros animais e para seres humanos (THEIS, 2005; SHEARER, 2011).

2. Histórico

A *Dirofilaria immitis* originou-se na Ásia e sua presença no coração de cães é reconhecida há mais de 300 anos. Na Europa, este parasita surgiu primeiramente em países da costa do Mediterrâneo, e foi posteriormente introduzido nas Américas por imigrantes Europeus (BOWMAN & ATKINS, 2009).

A presença de vermes no coração de cães domésticos foi descrita na França por Panthot (1679) e Peyrrobbie (1778), e a ocorrência de microfilárias no sangue desses animais foi descrita por Gruby e Delefond em 1843 (KNAUER, 1998; BOWMAN & ATKINS, 2009).

A primeira descrição publicada da *D. immitis* ocorreu nos Estados Unidos em 1847 pelo físico Osborne, no periódico *The Western Journal of Medicine and Surgery*. Em 1856, Joseph Leidy, descreveu a existência de vermes no coração de um cão no Alabama e o nomeou *Filaria immitis*. Em 1911, dois parasitologistas franceses criaram o gênero *Dirofilaria*, e atualmente sua definição taxonômica é *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) Raillet & Henry, 1911 (BOWMAN & ATKINS, 2009; SILVA & LANGONI, 2009).

Acreditava-se que a transmissão ocorria pela ingestão de água contaminada, o que foi refutado por Bancroft em 1901, que demonstrou que a transmissão da doença se dava através de mosquitos (KNAUER, 1998).

Os primeiros relatos de infecção em gatos foram realizados por Travassos, em 1921, no periódico *Brasil-Medical* e por Riley, em 1922, no *Journal of Parasitology*. No Brasil, os primeiros casos de *D. immitis* em humanos datam de 1878 por Silva-Araújo e de 1887 por Magalhães, na Bahia e no Rio de Janeiro, respectivamente (SILVA & LANGONI, 2009).

Desde seu reconhecimento como zoonose pela Organização Mundial da Saúde em 1979, a ocorrência desta enfermidade aumentou consideravelmente em todo o mundo, principalmente devido a fatores como mudanças climáticas e maior trânsito de animais entre diferentes países (SILVA & LANGONI, 2009; GENCHI et al., 2009).

3. Características Biológicas de *Dirofilaria Immitis*

3.1. Morfologia

As dirofilárias são nematódeos pertencentes à superfamília Filarioidea, família Filariidae, subfamília Dirofilarinae, gênero *Dirofilaria*. O gênero *Dirofilaria* apresenta dois subgêneros, *Dirofilaria* (*D. immitis*) e *Nochtiella* (*Dirofilaria tenuis*, *Dirofilaria repens* e *Dirofilaria ursi*) (SILVA & LANGONI, 2009).

Os parasitas adultos são longos, de coloração esbranquiçada com acentuado dimorfismo sexual (LEITE, 2005). Ao microscópio é possível observar cutícula lisa, multilaminar e com espessura de 5 a 25 μm , com projeções internas espessas, diametralmente opostas, acompanhada de musculatura proeminente (CIRIO, 2005). Os parasitas machos adultos possuem de 12 a 20 cm de comprimento e 0,7 a 0,9 mm de diâmetro, e possuem extremidade posterior em espiral; já as fêmeas adultas medem de 25 a 31 cm de comprimento e 1 a 1,3 mm de diâmetro e possuem a extremidade posterior arredondada (Figura 1). As fêmeas são ovovivíparas e liberam microfilárias na corrente sanguínea. As microfilárias, larvas de primeiro estágio (L1) medem de 295 a 325 μm de comprimento e 7,3 μm de diâmetro, e possuem a extremidade anterior ovalada e a posterior reta (DATZ, 2003; MANFREDI et al., 2007; SILVA & LANGONI, 2009).

As microfilárias possuem a capacidade de responder a mudanças fisiológicas em seus hospedeiros, podendo estar ou não presentes na circulação sanguínea em diferentes períodos do dia, além de possuírem estruturas que permitem a sua passagem através dos finos capilares sanguíneos e através dos aparelhos bucais estreitos e parede intestinal de seus hospedeiros intermediários. As microfilárias sobrevivem na circulação sanguínea por até dois anos, sendo identificadas em aproximadamente 60% dos cães portadores de dirofilariose. Os parasitas adultos de *D. immitis* se alimentam de plasma e podem sobreviver em seus hospedeiros durante meses a anos (LEITE, 2005; MANFREDI et al., 2007).

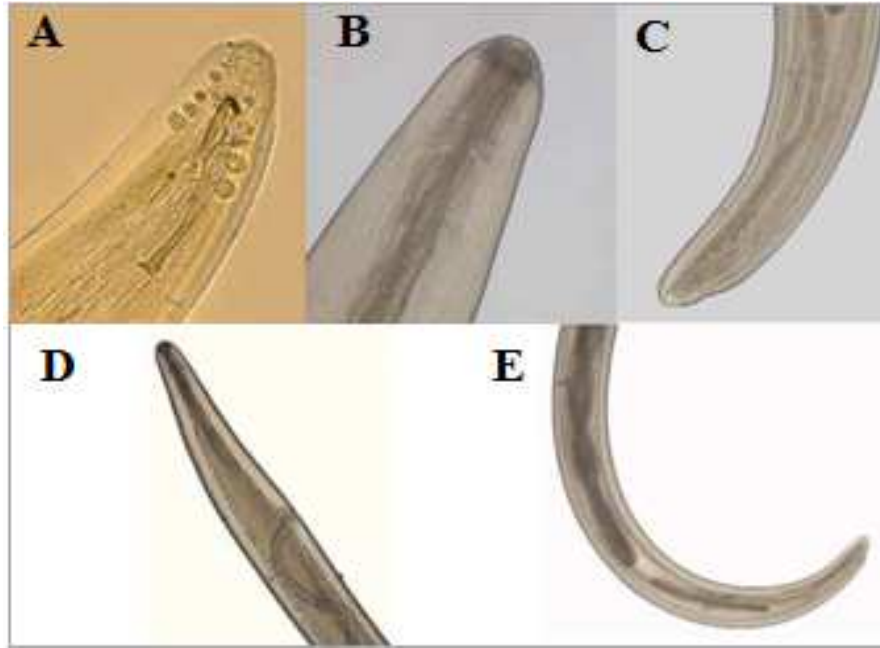


Figura 1 - Morfologia de *D. immitis*. A: extremidade caudal de um macho, vista ventral; B e C: extremidade cefálica de uma fêmea, vista ventral; D: extremidade anterior de uma fêmea, vista ventral; E: extremidade posterior de uma fêmea, vista lateral. Fonte: Manfredi et al., 2007.

3.2. Hospedeiros Intermediários

Mais de 70 espécies de mosquitos em todo o mundo demonstraram ser susceptíveis à infecção por *D. immitis*, mas poucas delas atuam comprovadamente como vetores da doença (BOWMAN & ATKINS, 2009). Diferentes estudos mostraram que as microfilárias podem se desenvolver, parcialmente ou completamente, em diferentes artrópodes, porém apenas mosquitos (ordem Diptera, subordem Nemadocera, família Culicidae) são atualmente considerados vetores da doença (CANCRINI & GABRIELLI, 2007). A família Culicidae possui mais de 3500 espécies, as quais se encontram amplamente distribuídas em todo o mundo. Sua alta capacidade de adaptação garantiu sua presença em uma grande variedade de habitats. O mosquito macho se alimenta principalmente da seiva de frutas, enquanto a fêmea também se alimenta de sangue de animais vertebrados, o que culmina na sua atuação como vetor na transmissão de doenças (CANCRINI & GABRIELLI, 2007).

O percentual de microfilárias ingeridas pelo mosquito que completa o seu desenvolvimento até o estágio infectante (L3) pode variar de 0 a 100%. Uma fêmea é considerada eficiente quando ela é capaz de controlar o número de microfilárias ingeridas e permitir que ocorra o desenvolvimento de um número de larvas infectantes compatíveis com a

sua sobrevivência. Com isso, diferentes espécies ou diferentes indivíduos de uma mesma espécie podem ser vetores mais ou menos eficientes em transmitir a doença (CANCRINI & GABRIELLI, 2007). Fatores que determinam a eficiência de espécies de vetores para atuarem como transmissores de doenças ou parasitas incluem: (1) disponibilidade do vetor, (2) sobrevivência do vetor por tempo suficiente para permitir o desenvolvimento do parasita, (3) susceptibilidade do vetor ao parasita, e (4) capacidade do vetor de realizar o repasto sanguíneo no hospedeiro vertebrado (ANYANWU et al., 2000).

As microfilárias devem necessariamente passar pelo hospedeiro invertebrado para se tornarem infectantes. Mosquitos do gênero *Culex*, *Aedes*, *Psorophora*, *Mansonia* e *Anopheles* são susceptíveis à infecção por larvas de *Dirofilaria*, porém os hospedeiros intermediários de maior importância são aqueles sem armadura bucofaríngea, o que evita que haja lesão da microfilária e interrupção do seu desenvolvimento (MANFREDI et al., 2007).

Dados sobre a existência de vetores, sua susceptibilidade ao parasita, seu padrão de atividade (diurno ou noturno) e sua atração por diferentes vertebrados (animais ou o homem) são importantíssimos para avaliar o risco da transmissão de doenças vetoriais, como no caso da dirofilariose. Estas informações também permitem definir a estação de risco de transmissão da doença de acordo com a disponibilidade do vetor. Estudos com captura de mosquitos utilizando animais vertebrados como iscas foram realizados em diferentes países como Estados Unidos, Itália e Brasil e identificaram como possíveis vetores as espécies *Cx. erraticus*, *Cx. modestus*, *Cx. nigripalpis*, *Cx. pipiens*, *Cx. quinquefasciatus*, *Cx. Theileri*, *Ae. canadensis*, *Ae. caspius*, *Ae. excrucians*, *Ae. scapularis*, *Ae. sierrensis*, *Ae. sollicitans*, *Ae. stimulans*, *Ae. taeniorhynchus*, *Ae. trivittatus*, *Ae. Vexans*, *Ae. Albopictus*, *Ae. caspius* e *An. maculipenniss*. Outras espécies como *Ae. cantans*, *Ae. cinereus*, *Ae. geniculatus*, *An. claviger*, *Cq. richiardii*, *Cx. declarator*, *Cx. pipiens-restuans*, *Cx. sultanensis*, *Cx. territans* e *Cs. annulata* não se alimentam preferencialmente de cães e gatos e por esta razão são considerados menos importantes na transmissão da doença. Estudos realizados com uso de PCR confirmaram que as espécies *Ae. albopictus*, *Cx. pipiens* e *An. Maculipennis* atuam como vetores naturais de *D. immitis* e *D. repens*. A atuação da espécie *Cq. richiardii* como vetor da *D. immitis* é um fato quase concreto. Existe a possibilidade de outras espécies como *Cx. modestus*, *Cx. torrentium*, *Ae. punctor*, *Ae. cinereus*, *Ae. Detritus* e *Ae. geniculatus* também atuarem como vetores, por terem sido encontradas larvas de *D. immitis* em seus abdomens. Seu real papel como transmissores da doença, entretanto, necessita de estudos adicionais (ANYANWU et al., 2000; CANCRINI & GABRIELLI, 2007).

A adaptação de mosquitos e a sua introdução em novas áreas são responsáveis pela disseminação da dirofilariose em locais anteriormente considerados livres da doença. A espécie *Aedes albopictus*, proveniente da Ásia e do Pacífico Ocidental se disseminou pela Europa, África e América nas últimas décadas e sua presença é um dos fatores responsáveis pela ocorrência da doença em áreas com baixas temperaturas e pela maior duração da estação de risco de transmissão, uma vez que esta espécie é adaptada a viver em áreas com baixas temperaturas como no norte e na região central da Itália. Esta espécie atua como vetor da dirofilariose e de doenças como dengue e febre amarela. Sua proliferação é preocupante devido a sua marcada antropofilia, o que predispõe a infecção de seres humanos (OTRANTO et al., 2009; OTRANTO & DANTAS-TORRES, 2010).

Estudos sobre a presença de vetores e sua capacidade de atuarem como transmissores da dirofilariose são importantes para avaliar o risco de transmissão da doença e para definir a duração da estação de risco de transmissão. A presença de vetores com hábitos diurnos e noturnos, por exemplo, aumenta o risco de transmissão da doença (CANCRINI & GABRIELLI, 2007).

3.3. Hospedeiros Definitivos

O cão doméstico (*Canis familiaris*) e canídeos selvagens são hospedeiros definitivos naturais de *D. immitis* e são considerados reservatórios de infecção pelo parasita. Doença pulmonar grave, sérios danos cardiovasculares, redução da expectativa de vida e morte súbita podem ocorrer em consequência da infecção de cães domésticos por este nematódeo (BOWMAN & ATKINS, 2009; SILVA & LANGONI, 2009; AMERICAN HEARTORM SOCIETY, 2012).

Existem diversos relatos de canídeos selvagens infectados por *D.immitis* como coiotes (SACKS & BLEJWAS, 2000; NELSON et al., 2003), cão selvagem australiano (STARR & MULLEY, 1988), furões (MILLER & MERTON, 1982; PARROTT et al., 1984; MCCALL, 1998), guaxinim (SNYDER et al., 1989; NAKAGAKI et al., 2000), lobo-guará (DEEM et al., 2008) e raposas (SIMMONS et al., 1980; STARR & MULLEY, 1984; WIXSOM et al., 1991). Os canídeos silvestres são afetados de maneira distinta quando infectados por *D. immitis* em comparação ao cão doméstico, pois necrópsias realizadas nesses animais demonstraram que, apesar de presentes, as alterações patológicas orgânicas são mais brandas. Fatores como seleção natural e maior resposta imune protetora podem contribuir para uma

maior resistência ao desenvolvimento de doença clínica secundária à infecção por *D. immitis* (SACKS & BLEJWAS, 2000). Segundo Nelson et al. (2003), coiotes podem atuar como importante fonte de infecção para mosquitos, com consequente transmissão para cães domésticos.

O furão (*Mustela putorius furo*) é considerado um hospedeiro definitivo atípico de *D. immitis*. Estudos laboratoriais demonstraram que furões são susceptíveis à infecção natural e experimental, e que, mesmo em casos de baixa carga parasitária, esta doença pode trazer sérios riscos à saúde e à vida desses animais (MCCALL, 1998; POWERS, 2009). Em furões a doença progride mais rapidamente que no cão. Apesar de apresentarem uma taxa de susceptibilidade similar à do cão, não representam fonte importante de infecção por *D. immitis*, por apresentarem microfilaremia baixa e transitória (MCCALL, 1998; POWERS, 2009).

O gato doméstico e felinos selvagens também são considerados hospedeiros definitivos atípicos de *D. immitis*. Existem relatos de ocorrência da doença em leopardos (OKADA et al., 1983; MURATA et al., 2003), gato-do-mato-pequeno (FILONI et al., 2009), leão Africano (YBÁÑES et al., 2012) e gato-bravo-de-patas-negras (DEEM et al., 1998). A infecção ocorre de maneira distinta nesses animais, e acredita-se que seja devido a relação de adaptação parasita-hospedeiro. O período pré-patente é mais longo em gatos e estes animais costumam albergar poucos parasitas adultos em seu organismo. Felinos são mais resistentes à doença que cães, podendo apresentar cura espontânea da infecção. Por outro lado, esta doença é considerada potencialmente perigosa para felinos, os quais podem desenvolver sinais de doença mesmo na presença apenas de parasitas imaturos (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Outros animais podem ser ocasionalmente infectados por *D. immitis* como cavalos (KLEIN & STODDARD, 1977; THURMAN et al., 1984), macacos (BASKIN & EBERHARD, 1982), carcaju (WILLIAMS & DADE, 1976), urso-negro (JOHNSON, 1975), foca (MEDWAY & WIELAND, 1975), pinguim (SANO et al., 2005) e lontra (SNYDER et al., 1989b).

3.4. Ciclo de Vida

Durante o seu ciclo de vida o nematódeo *D. immitis* realiza quatro mudas, sendo que as duas primeiras ocorrem no mosquito e as duas últimas no hospedeiro definitivo (Tabela 1). As fêmeas adultas, presentes no coração e vasos sanguíneos adjacentes no hospedeiro definitivo, liberam microfilárias diretamente na circulação sanguínea. Estas são ingeridas pelos hospedeiros intermediários – mosquitos-fêmeas hematófagos do gênero *Culex*, *Aedes*, *Psorophora*, *Mansonia* ou *Anopheles* – no momento da alimentação (URQUAHART, 1996; CIRIO, 2005; MANFREDI et al., 2007) .

No mosquito, as microfilárias (L1) migram para os túbulos de Malpighi, onde realizam duas mudas, transformando-se nos estágios larvais L2 e L3. O tempo necessário para que as microfilárias se tornem infectantes está diretamente relacionado com a temperatura. A uma temperatura de 27°C e umidade relativa de 80% as microfilárias se tornam infectantes em aproximadamente 10 a 14 dias (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

No estágio larval L3, sua forma infectante, as microfilárias migram dos túbulos de Malpighi para os espaços intersticiais da cabeça ou para a probóscide, para serem inoculadas em um novo hospedeiro no momento do repasto sanguíneo. A pele lesada por ocasião da picada do mosquito permite o contato da hemolinfa contendo as microfilárias, que penetram no tecido subcutâneo ou subseroso do hospedeiro definitivo (CIRIO, 2005; MANFREDI et al., 2007).

As larvas migram para os músculos, onde realizam a terceira e quarta muda (L4-L5), período que dura cerca de 50 a 68 dias. Os adultos imaturos (L5) migram do tecido muscular para os capilares sanguíneos, chegando às artérias pulmonares e ventrículo direito, onde irão atingir a maturidade sexual e crescer até o tamanho máximo de 20 a 35 cm (HOCK & STRICKLAND, 2008).

O período pré-patente mínimo é de seis meses em cães. A maturação final dos vermes adultos e a cópula ocorrem nas artérias pulmonares. Após a cópula as fêmeas liberam as microfilárias na circulação, completando o ciclo (MANFREDI et al., 2007). Sob condições ideais de temperatura e umidade, o ciclo leva de 184 a 210 dias para se completar (Figura 2). Cães se tornam microfilarêmicos apenas após um período de seis a oito meses após a infecção, tempo necessário para que os vermes se tornem maduros, copulem e liberem microfilárias na circulação. Vermes adultos podem viver por até cinco anos em cães, enquanto

microfilárias podem permanecer viáveis na circulação por até 30 meses (URQUAHART, 1996; HOCK & STRICKLAND, 2008).

Tabela 1 - Desenvolvimento da *D. immitis* em cães e gatos. Fonte: Adaptado de Manfredi et al., 2007.

Dias no HI	Dias no HD	Estágio	Tamanho (cm)	Hospedeiros	Localização
		Mf	0,030	Cão	Sangue
1		Mf	0,030	Mosquito	ID
5		L1	0,015	Mosquito	Células TM
10		L2	0,05	Mosquito	Lúmen TM
15		L3	1	Mosquito	Probóscide
	1-15	L3	1,5	Cão	Subcutâneo
	3-80	L4	3-7	Cão	SC/TMUSC
	70-150	L4-L5	4-13	Cão	TMUS/SC
	100-160	L5	4-20	Cão	CT/CABD
					ArtPulm/CorD
	150-270	Fêmea prenhe/mf	25-30	Cão	ArtPulm/CorD

HD: Hospedeiro definitivo; HI: hospedeiro intermediário; Mf: microfilária; ID: intestino delgado; TM: Túbulos de Malpighi; SC: subcutâneo; TMUSC: tecido muscular; CT: cavidade torácica; CABD: cavidade abdominal; ArtPulm: artéria pulmonar; CorD: coração direito. Obs:em gatos o ciclo é aproximadamente 30 dias mais longo.

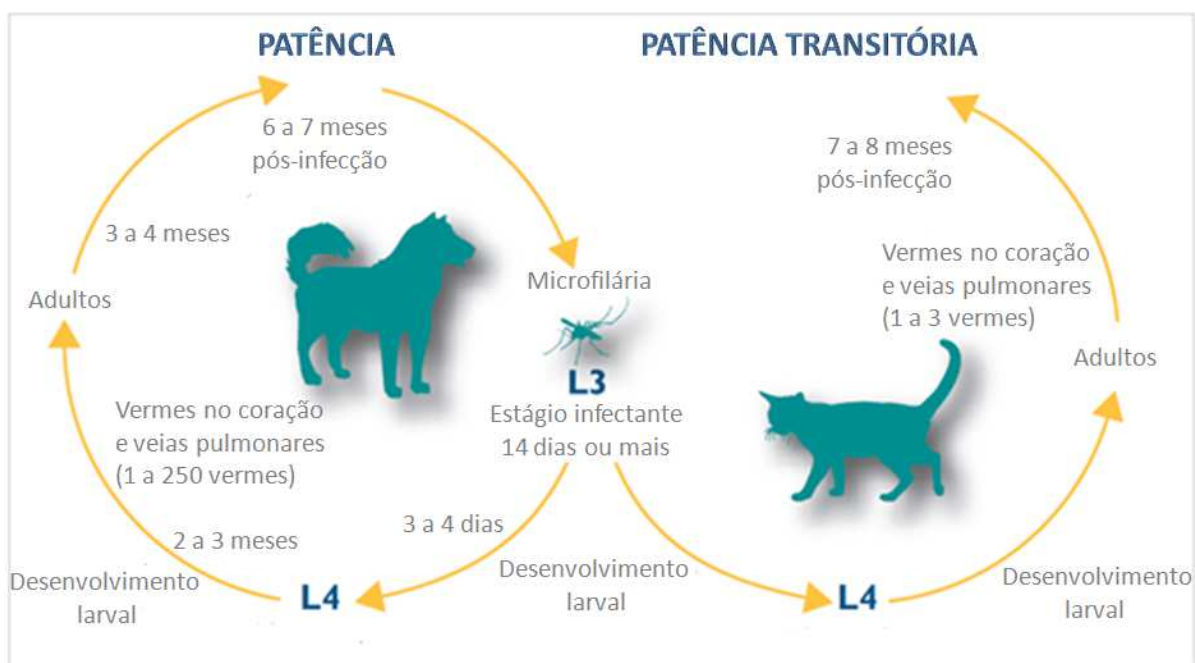


Figura 2 - Ciclo de vida de *Dirofilaria immitis* em cães e gatos. Fonte: Adaptado de *American Heartworm Society*, 2012.

4. Epidemiologia

A *Dirofilaria immitis* é um parasita de distribuição mundial e já foi descrita na África, Ásia, Austrália, Europa e nas Américas do Sul e do Norte. A *D. immitis* e a *D. repens* são consideradas as espécies filarídeas de maior importância na Europa e nos Estados Unidos, devido às suas consequências para a saúde dos cães e ao seu potencial zoonótico. Além disso, registros de casos de dirofilariose pulmonar humana aumentaram em todo o mundo (SILVA & LANGONI, 2009; OTRANTO et al., 2009; BOWMAN et al., 2009).

Nos Estados Unidos, casos de *D. immitis* em cães foram diagnosticados em todos os 50 estados americanos, sendo considerada endêmica em áreas isoladas em pelo menos 48 deles (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012). A prevalência da doença entre estados varia de 0,1% a 7,4% com novos casos diagnosticados em áreas anteriormente consideradas livres do parasita, como nas regiões norte, sul e centro da Califórnia (BOWMAN et al., 2009; SHEARER, 2011). Um estudo recente realizado neste país demonstrou que a prevalência nacional é de 1,4% em cães testados através do teste de identificação de antígenos para *D. immitis* (BOWMAN et al., 2009). A última prevalência registrada no México foi de 7,3 a 7,5%, e permaneceu estável durante os últimos dez anos (LABARTHE & GUERRERO, 2005).

Segundo Morchón et al. (2012), esta doença também se dissemina por todo o continente Europeu. Dados epidemiológicos referentes aos anos anteriores a 2002 indicavam que a dirofilariose (*D. immitis*) era principalmente encontrada em países do sul da Europa, como Espanha, Portugal, Itália e França; Já a Grécia, Turquia e alguns poucos países do leste Europeu tinham relatos de casos isolados. No entanto, dados epidemiológicos recentes indicam que a doença já atinge países do leste e centro da Europa, áreas anteriormente consideradas livres da doença ou que continham apenas relatos de casos isolados. Croácia e Sérvia, os quais possuíam apenas casos da doença em cães provenientes de outros países, hoje são considerados endêmicos para a doença (Tabela 2). Lim et al. (2010) encontraram prevalência de 11,4% na Suécia; Nogami e Sato (1997) encontraram prevalência de 46,8% na cidade japonesa de Saitama; a cidade de Dangong, na China, possui prevalência de 24%, segundo estudo realizado por HOU et al. (2011). Na cidade de Sidney, na Austrália, foi registrada prevalência de 11,4% no ano de 1996 (BIDGOOD & COLLINS, 1996).

Tabela 2 - Distribuição da dirofilariose animal (*D. immitis*) na Europa nos anos anteriores a 2001 e entre os anos de 2002 e 2011. Fonte: Adaptado de MORCHÓN et al., 2012.

Países	Anos anteriores a 2001	2002 - 2011	Vetores
Portugal	●	●	<i>Cx. theileri</i>
Espanha	●	●	<i>Cx. pipiens</i> , <i>Cx. theileri</i>
Itália	●	●	<i>Cx. pipiens</i> , <i>Ae. albopictus</i> , <i>Ae. caspius</i> , <i>An. maculipennis</i> , <i>Cq. richiardii</i>
França	●	●	
Grécia	●	●	
Turquia	●	●	<i>Cx. pipiens</i> , <i>Ae. vexans</i>
Suíça	≤10,7%	?	?
Áustria	€	?	?
Alemanha	€	≤2,9%	?
Reino Unido	€	■	?
Holanda	€, ■	■	?
Macedônia	≤0,9%	?	?
Romênia	≤67%	●	?
Croácia	■	●	?
Sérvia	■	●	?
Eslovênia	≤5%		?
Bulgária	≤12,5%	●	?
Albânia	≤13,5%	≤7%	?
Eslováquia	?	■	?
República Tcheca	?	●, €	?
Hungria	€	?	?
República do Azerbaijão	■	?	?
Turcomenistão	■	?	?
Rússia – Região de Rostov	■	●, ■	?

Área Endêmica (●), casos isolados (■), casos importados (€), dados não encontrados (?)

Informações sobre a epidemiologia da dirofilariose em países da América do Sul são escassas em comparação à América do Norte e a Europa (VEZANNI et al., 2011). Na América do Sul, informações da ocorrência da *D. immitis* estão disponíveis apenas na Argentina, Brasil, Peru, Colômbia e Chile. Existem relatos da ocorrência da doença em anos anteriores a 1980 na Venezuela, Suriname, Paraguai e Guiana, mas não existem relatos da doença na Bolívia, Equador, Guiana Francesa e Uruguai. O Chile é o único país no qual a

ocorrência da doença foi investigada em 1056 cães, não sendo encontradas evidências da presença do parasita (VEZANNI et al., 2006). Em Lima, no Peru, a prevalência é de 4,35%, enquanto na Colômbia valores entre 3,8 a 4,8% foram encontrados (Figura 3). Na Argentina, a dirofilariose canina vem se disseminando de cidades de clima temperado na Província de Buenos Aires para cidades de clima subtropical próximas à fronteira norte do país, incluindo pelo menos sete províncias. A última prevalência nacional registrada na Argentina foi de 5,1% conforme mapa elaborado por Labarthe e Guerrero (2005).

O Brasil é considerado o país da América Latina com maior número de pesquisas sobre a prevalência da dirofilariose, assim como em pesquisas relacionadas aos hospedeiros intermediários (VEZANNI et al., 2006). Estudos realizados no Brasil indicam que áreas costeiras possuem maior prevalência, porém a doença também ocorre em áreas distantes do litoral (GARCEZ et al., 2006). A prevalência nacional da dirofilariose no Brasil apresentou queda de 7,9% para 2% do período de 1988 a 2001. Segundo Garcez et al. (2006) isto seria reflexo de programas de controle dirigidos contra enfermidades transmitidas por insetos, como a dengue e a malária. Estes programas exercem pressão sobre a população de vetores, contribuindo, também, para o declínio da prevalência nacional da dirofilariose canina. Outros fatores como programas de profilaxia eficientes, redução da população de cães microfilarêmicos (devido ao uso de ivermectina para tratamento de outras doenças) e redução da capacidade reprodutiva do parasita (devido ao uso de tetraciclina no controle da erliquiose) podem ser responsáveis por este declínio (LABARTHE & GUERRERO, 2005).

Em revisão recente realizada por Barbosa e Alvez (2006), a prevalência nacional até 2005 variou de 9,1% (animais com antígenos circulantes) a 10,2% (animais microfilarêmicos) Nas regiões Centro-Oeste, Nordeste, Sul e Sudeste as prevalências médias de microfílias circulantes em cães foram de 5,8%, 10,6%, 12,0% e 17,2%, respectivamente, indicando maior ocorrência em áreas litorâneas. A doença é considerada endêmica no Brasil e, em áreas onde as condições são favoráveis à presença de mosquitos infectados durante todo o ano, o risco de transmissão da doença aumenta consideravelmente. Índice pluviométrico, condições precárias de saneamento básico, desmatamento, alta concentração de populações de mosquitos e o aumento desordenado da população de cães, gatos e outros animais errantes constituem fatores importantes para a disseminação da doença neste país (SILVA & LANGONI, 2009).



Figura 3 - Mapa ilustrando o primeiro e último valor relatado de prevalência nacional em países da América Latina e no México. Fonte: LABARTHE & GUERRERO (2005).

Por se tratar de uma doença transmitida por vetores, a ocorrência e o estabelecimento da dirofilariose são regulados por uma complexa cadeia de interações entre patógenos, vetores e o meio-ambiente. Com isso, alterações nestes fatores são responsáveis pela atual mudança no padrão de distribuição da doença na Europa e em outros continentes (OTRANTO et al., 2009).

A presença de animais microfilarêmicos e o seu maior deslocamento entre diferentes áreas do globo garantem a manutenção da doença em áreas endêmicas e contribuem para a disseminação para novos territórios (MORCHÓN et al., 2012). A facilidade do movimento de animais entre diferentes países e a falha no controle de doenças relacionadas ao trânsito de animais (*travel-related diseases*), são considerados fatores de risco para a disseminação da dirofilariose (GENCHI et al., 2005; MENN et al., 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012; MORCHÓN et al., 2012).

A presença da infecção em animais silvestres, como coiotes e raposas, também deve ser investigada ao avaliar-se o risco da disseminação da dirofilariose em uma determinada área, uma vez que esses animais podem ser reservatórios para a transmissão do parasita para o cão doméstico (AGUIRRE, 2009; MORCHÓN et al., 2012; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

A presença de mosquitos vetores é outro fator fundamental para a ocorrência da dirofilariose, e também é um dos pontos-chave para justificar a mudança no padrão de distribuição geográfica da doença. Conforme relatado por Morchón et al. (2012), a introdução de novas espécies de mosquitos em determinadas áreas é facilitada por redes internacionais de transporte de pneus usados e de produtos de jardinagem, assim como pelo transporte acidental desses vetores em veículos próximos à áreas afetadas. Da mesma maneira, a atuação do homem no meio ambiente e mudanças climáticas como o aquecimento global, favorecem a multiplicação do mosquito, expandem seu território de atuação e prolongam a estação de risco de ocorrência da doença (GENCHI et al., 2005; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

O crescimento do setor imobiliário e a urbanização de novos territórios alteram a drenagem de terras não cultivadas e fornecem novas fontes de água, propiciando um ambiente favorável ao desenvolvimento de vetores e do parasita. A urbanização e a construção de grandes edifícios levam a formação de ilhas de calor, as quais retêm o calor emitido durante o dia e o irradiam durante a noite. Sendo assim, a urbanização leva a criação de microambientes que possibilitam a maturação de larvas de *D. immitis* durante os meses de inverno, prolongando a estação de risco de transmissão da doença (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012; MORCHÓN et al., 2012).

Considerando os fatores citados anteriormente, ambientes favoráveis para a ocorrência da dirofilariose são aqueles com alta temperatura e umidade, os quais vão propiciar o desenvolvimento e maior atividade do vetor. Regiões mais úmidas e com maior área verde contribuem para a formação de criadouros de mosquitos (MORCHÓN et al., 2012).

A maturação da *D. immitis* até seu estágio infectante (L3) depende diretamente da temperatura ambiente. Experimentos realizados em laboratórios demonstraram que o desenvolvimento em L3 ocorre em 8-10 dias a uma temperatura de 28-30°C, 11-12 dias a 24°C e em 16-22 dias a 22°C. A maturação da larva cessa a uma temperatura de 14°C, porém esse desenvolvimento recomeça assim que a temperatura ambiente volta a subir (FORTIN & SLOCOMBE, 1981; MORCHÓN et al., 2012; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY,

2012). Estas informações são utilizadas para prever a duração da estação de risco de transmissão da dirofilariose nos chamados *Heartworm Disease Models* (RINALDI et al., 2007). O modelo de transmissão sazonal criado por Fortin e Slocombe (1981) e revisado por Slocombe et al. (1989) considera que o calor ambiente total necessário para o desenvolvimento larval no mosquito é de, no mínimo, 14°C e define cada 1°C acima desta temperatura como uma Unidade de Desenvolvimento da Dirofilária ou, do inglês, *Heartworm Development Units* – HDUs. De acordo com este modelo, são necessários 130 HDUs para que a larva se torne infectante e tenha uma sobrevivência máxima de 30 dias no vetor. Desta maneira, em uma determinada área onde a temperatura média ambiente seja de 30°C durante o verão, a larva se tornaria infectante em 8 a 9 dias, uma vez que a cada dia haveria um total de 16 HDUs (30°C - 14°C).

Os resultados destes estudos demonstraram que a transmissão da dirofilariose possui ocorrência sazonal na Europa, com picos durante o verão, de junho a setembro. Estes estudos permitiram avaliar o risco da transmissão da doença em diferentes países da Europa, indicando que existe risco de disseminação da doença para áreas anteriormente não atingidas, em consequência do aumento da temperatura nessas regiões. Estudos similares realizados por Vezzani e Carbajo (2006) demonstraram que a transmissão da dirofilariose também é sazonal no hemisfério sul, com picos nos meses de verão (janeiro e fevereiro). Rinaldi et al. (2007) recomendam a utilização de mapas de risco por profissionais e autoridades de saúde para vigilância da eficiência de métodos de controle da doença. Atualmente, modelos de previsão de risco têm sido utilizados em conjunto com Sistemas de Informação Geográfica (*Geographic Information Systems* – GIS) para formular mapas de risco de transmissão da dirofilariose, de acordo com o regime térmico e informações sobre mosquitos vetores, de um dado território. Estes modelos de previsão de risco não consideram, porém, fatores importantes como a influência dos micro-climas, hábitos biológicos próprios, adaptações de mosquitos vetores e variações no desenvolvimento da larva (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Fatores de risco de infecção relacionados aos hospedeiros definitivos incluem origem (cães domiciliados *versus* cães de rua ou de abrigos), idade, sexo, raça e tempo de permanência em ambientes externos. A prevalência da doença pode ser até 50% maior em animais de abrigos que em animais domiciliados (SHEARER, 2011). Yildirim et al. (2007) ao avaliarem fatores de risco de infecção a *D.immitis* em cães na cidade de Kayseri, na Turquia, encontraram valores de prevalência maiores em animais com idade superior a 3

anos, sem diferença significativa entre grupos de animais de 4 a 6 anos e de 7 a 10 anos; quando analisada a prevalência em relação ao sexo, esta foi maior em cães machos em relação a fêmeas, e os autores afirmam que isto pode ser atribuído ao fato desses animais serem utilizados como cães de guarda e serem mantidos em ambientes externos, o que os torna mais expostos ao mosquito. Segundo Miller e Crosbie (2011), cães que permanecem em ambientes externos por um período superior a 50% do dia têm maiores chances de serem diagnosticados com dirofilariose.

Almeida e colaboradores (2001) avaliaram a influência da raça, idade e sexo como fatores de risco de infecção pelo parasita em 613 cães. Os maiores percentuais de amostras positivas foram encontrados em animais de 6 a 10 anos, o que indica que o risco de infecção aumenta com a idade. Estes achados são semelhantes aos encontrados por Yildirim et al. (2007), Garcez et al. (2006) e Vezzani et al. (2011); no estudo de Almeida et al. (2001) não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre cães machos e fêmeas positivos para dirofilariose, resultados contrários aos encontrados por outros pesquisadores (YILDIRIM et al., 2007; VEZZANI et al., 2011); também não foi observada diferença significativa entre cães de raça ou sem raça definida e entre cães de pequeno e de grande porte. Contrariamente, Vezanni e colaboradores (2011) encontraram valores de prevalência significativamente maiores em cães de pêlo curto, além de demonstrarem que a prevalência aumenta significativamente em animais de grande porte. Os autores acreditam que isso pode ser justificado pelo fato desses animais serem utilizados como cães de guarda e em virtude do pêlo curto facilitar a aproximação e picada do mosquito.

Almeida et al. (2007) sugerem que os fatores extrínsecos como o ambiente e o manejo dos animais, tempo de permanência em áreas de risco e atividade desempenhada, podem ter maior importância do que fatores intrínsecos quando avaliada a susceptibilidade à infecção pelo parasita. Isto pode explicar o fato de diferentes autores encontrarem valores de prevalência discrepantes ao avaliarem fatores intrínsecos relacionados ao risco de infecção pela *D. immitis*.

5. Fisiopatogenia

As alterações patológicas associadas à dirofilariose são resultado de lesões vasculares causadas pela presença de parasitas no sistema circulatório do animal. Os primeiros danos secundários à infecção ocorrem na artéria pulmonar e pulmões. A gravidade das alterações varia conforme a carga parasitária, a duração da infecção e como o sistema imune do hospedeiro reage à presença dos parasitas. A quantidade de exercício também é um fator agravante da doença, por aumentarem o risco da ocorrência de complicações tromboembolíticas (HOCK & STRICKLAND, 2008; BOWMAN & ATKINS, 2009).

Assim que as dirofilárias imaturas chegam às artérias pulmonares, iniciam-se as alterações nestes vasos. A presença de parasitas causa lesões endoteliais, seguida por descamação endotelial e aderência de leucócitos ativados e plaquetas. Estas células liberam fatores tróficos que estimulam a migração de células musculares da camada média para a camada íntima, resultando na sua proliferação. A proliferação vilosa é constituída por músculo liso e colágeno, e recoberta por uma camada celular semelhante à endotelial. Esta proliferação endotelial, com redução da complacência e do diâmetro da luz vascular é uma alteração patológica característica da dirofilariose canina e ocorre após três a quatro semanas da chegada dos parasitas às artérias pulmonares (BOWMAN & ATKINS, 2009).

As dirofilárias também induzem a ocorrência de edema celular endotelial e alargamento das junções intercelulares, levando ao aumento da permeabilidade vascular pulmonar. A oclusão vascular ocorre de maneira gradual, permitindo que o suprimento de oxigênio seja compensado através da circulação pulmonar colateral. Por esta razão, infarto pulmonar é incomum nesses casos e obstruções de vasos por parasitas vivos não costumam ter consequências clínicas graves, exceto em animais com alta carga parasitária. O aumento da permeabilidade vascular culmina em extravasamento e edema periarterial. Achados radiográficos como infiltrados intersticiais e alveolares estão ocasionalmente presentes e alguns animais podem desenvolver consolidação pulmonar parcial (BOWMAN & ATKINS, 2009; WARE, 2010).

As dirofilárias causam danos ao parênquima pulmonar, sendo a pneumonite eosinofílica a lesão parenquimal mais comum em casos de dirofilariose. É causada pela destruição de microfilárias pelo sistema imune do hospedeiro, seguida por reação inflamatória local. A formação de granulomas pulmonares pela morte e aprisionamento de parasitas no parênquima pulmonar é menos comum em animais (HOCK & STRICKLAND, 2008).

Quando há morte de parasitas, naturalmente ou secundário ao tratamento adulticida, surgem danos vasculares mais graves, incluindo trombose, inflamação de vilosidades rugosas e inflamação granulomatosa. Os vasos afetados se tornam espessos, dilatados, tortuosos e não complacentes, o que os torna funcionalmente incompetentes. As dirofilárias causam a liberação endotelial de substâncias vasoativas que induzem vasoconstrição, a qual é agravada pela hipóxia secundária ao tromboembolismo, à inflamação pulmonar eosinofílica ou à consolidação pulmonar. As consequências desta vasoconstrição prolongada são a hipertensão pulmonar e diminuição do débito cardíaco (BOWMAN & ATKINS, 2009).

O tromboembolismo, que ocorre em virtude da morte de parasitas, pode causar colapso agudo por desencadear ou agravar a hipertensão pulmonar, a insuficiência cardíaca ou o infarto pulmonar. Com isso, parasitas mortos tendem a agravar o dano vascular e estimulam a coagulação (HOCK & STRICKLAND, 2008).

A dirofilariose também é uma causa importante de hipertensão pulmonar (cor pulmonale) em regiões onde a doença é endêmica. O aumento da resistência vascular pulmonar aumenta a pressão arterial de acordo com a relação: $PA = \text{débito cardíaco} \times \text{resistência}$. A hipertensão pulmonar faz com que haja sobrecarga de pressão no ventrículo direito, resultando em hipertrofia ventricular concêntrica, caracterizada pelo espessamento das paredes ventriculares (HOCK & STRICKLAND, 2008; WARE, 2010). Aumento do débito cardíaco, como durante exercícios, sobrecarrega ainda mais o coração e agrava o estresse. Em casos de infecção grave, pode ocorrer insuficiência cardíaca direita. O remodelamento cardíaco e o estresse hemodinâmico podem causar insuficiência de tricúspide, desencadeando ou complicando a insuficiência cardíaca. A hipertensão pulmonar crônica, presente em casos de alta carga parasitária ou infecção crônica, associada à insuficiência de tricúspide resulta em aumento da pressão de preenchimento, o que leva a insuficiência cardíaca congestiva (BOWMAN & ATKINS, 2009).

Animais com alta carga parasitária podem desenvolver síndrome da veia cava, considerada a manifestação mais grave da dirofilariose. Usualmente é observada em cães jovens com mais de 100 parasitas adultos e caracteriza-se pela migração retrógrada de parasitas das artérias pulmonares, o que obstrui parcialmente o fluxo sanguíneo para o coração direito. A presença de parasitas no coração causa regurgitação de tricúspide e diminuição do retorno venoso. A insuficiência da válvula tricúspide caracteriza-se pela presença de sopro sistólico, pulso jugular e aumento da pressão venosa central. Animais com esta síndrome podem desenvolver insuficiência cardíaca direita, congestão hepática grave e

ascite. A hemólise intravascular também é uma consequência da síndrome da veia cava, levando à anemia hemolítica. Isto ocorre devido ao trauma mecânico causado às hemácias pela presença dos parasitas obstruindo o fluxo sanguíneo. Nestes casos, hemoglobinúria pode ser detectada (CIRIO, 2005; HOCK & STRICKLAND, 2008). Em casos graves, pode haver o desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada. A maioria dos animais com síndrome da veia cava não apresenta sinais clínicos evidentes de dirofilariose e a ocorrência de colapso agudo é comum. Quando presentes, os sinais clínicos mais comuns são anorexia, fraqueza, taquipnéia ou dispnéia e efusão pleural. A urinálise pode revelar hemoglobinúria (considerada patognomônica desta síndrome) e bilirrubinúria. (WARE, 2010; HOCK & STRICKLAND, 2008).

Ao exame físico alterações como palidez de mucosas, aumento do tempo de preenchimento capilar, pulso jugular, hepatoesplenomegalia, sopro cardíaco e alterações no ritmo cardíaco podem ser encontradas. Achados laboratoriais incluem anemia hemolítica (devido à destruição maciça de hemácias), aumento da fragilidade dos glóbulos vermelhos, hemoglobinemia, acidose metabólica, azotemia, aumento da atividade de enzimas hepáticas e diminuição da função hepática. Radiografias torácicas exibem um aumento do lado direito do coração e dilatação da artéria pulmonar, alterações compatíveis com dirofilariose severa e comprometimento cardíaco. A confirmação do diagnóstico de síndrome de veia cava se dá a partir do exame ecocardiográfico e visualização de vermes adultos de *D. immitis* obstruindo a tricúspide e a veia cava (HOCK & STRICKLAND, 2008; WARE, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Animais com dirofilariose também podem apresentar glomerulonefrite e proteinúria devido à formação de complexos antígeno-anticorpo. Entretanto, a ocorrência de insuficiência renal é incomum. Em casos de migrações aberrantes estes parasitas podem ser encontrados no cérebro, medula espinhal, olhos, fígado ou tecido cutâneo. Migrações aberrantes são mais comuns em felinos (HOCK & STRICKLAND, 2008; LITSTER & ATWELL, 2008).

Os sinais clínicos relacionados à dirofilariose surgem gradualmente e incluem tosse crônica, acompanhada por dispnéia moderada a grave e fraqueza. Colapso após excitação ou exercício pode ocorrer em alguns casos, e ruídos pulmonares anormais, como crepitação, podem ser ocasionalmente identificados. Com o desenvolvimento da insuficiência cardíaca, podem surgir outros sinais como ascite, anorexia, perda de peso e desidratação e, nesta fase da doença, achados como murmúrio cardíaco direito, devido à insuficiência da válvula tricúspide, ritmo cardíaco anormal, em virtude de fibrilação atrial, e pulso/distensão jugular

são comuns. Morte súbita é menos comum em cães em comparação a gatos, mas pode ocorrer em casos de dispnéia grave ou caquexia. Em cães com infecção crônica, sinais agudos graves como dispnéia e hemoptise podem surgir após a morte natural de parasitas ou devido ao tratamento adulticida, e representam risco de morte para o animal (DILLON et al., 1995).

Os sinais clínicos mais comuns associados à síndrome da veia cava incluem dispnéia, sopro em foco de tricúspide e hemoglobínúria. Nestes casos, o paciente pode vir a óbito se tratamento adequado não for rapidamente instituído (DILLON et al., 1995).

Conforme descrito por Hock & Strickland (2008), parasitas adultos no organismo do hospedeiro definitivo, com conseqüente arterite e tromboembolismo, são responsáveis por muitas das manifestações clínicas da dirofilariose em cães e gatos, porém, algumas alterações patológicas permanecem incompreendidas, principalmente em gatos, os quais desenvolvem doença respiratória e apresentam sinais clínicos mesmo na ausência de vermes adultos. Estudos sugerem que estas alterações patológicas podem estar relacionadas à presença da *Wolbachia pipientis*, uma bactéria gram-negativa intracelular presente em um vasto número de artrópodes e helmintos, incluindo a *Dirofilaria immitis* (DINGMAN et al., 2010).

Quando ocorre a morte de dirofilárias, naturalmente ou em virtude do tratamento adulticida, um grande número de *Wolbachia* é liberado na circulação sanguínea do animal. O mesmo ocorre durante a reprodução e liberação de microfilárias. Moléculas associadas à *Wolbachia*, do inglês *Wolbachia associated-molecules* (WAMs), foram recentemente relacionadas à ocorrência de inflamação em animais com dirofilariose. Esta resposta inflamatória parece ser menos intensa em animais nos quais as dirofilárias não albergam a *Wolbachia* (DINGMAN et al., 2010). Adicionalmente, proteínas de superfície da *Wolbachia* induzem a resposta imune inata e inibem a apoptose de neutrófilos através da inibição da atividade da caspase-3 (PINTO et al., 2012).

Pinto e colaboradores (2012) avaliaram a magnitude de lesões pulmonares em cães infectados e não infectados por *D. immitis*, de acordo com a presença ou não de níveis detectáveis de *Wolbachia* através do método de reação em cadeia da polimerase (PCR) e de acordo com resultados sorológicos positivos para proteínas de superfícies da *Wolbachia*. Apesar de estes autores acreditarem que as lesões pulmonares seriam mais graves em animais com níveis detectáveis de *Wolbachia* e imunorreativos para a presença de proteínas de superfícies, não foi encontrada diferença significativa na magnitude das lesões pulmonares entre os diferentes grupos de animais avaliados. O real papel da *Wolbachia* na patogenia da

dirofilariose permanece indeterminado, o que cria um dilema quanto ao uso ou não da doxiciclina no tratamento da dirofilariose.

A presença desta bactéria intracelular é considerada vital para a sobrevivência da *D. immitis*. Com isso, alguns autores recomendam o uso da doxiciclina previamente ao tratamento aduicida. Conforme relatado por McCall e colaboradores (2008), as tetraciclina inibem o desenvolvimento larval e a embriogênese em infecções por *D. immitis*, provavelmente devido à eliminação da *Wolbachia*.

6. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se inicialmente na observação de sinais clínicos sugestivos de dirofilariose como tosse, dispnéia, intolerância a exercícios e fraqueza, associados ao histórico e a exames complementares. Na anamnese é importante obter informações sobre possíveis viagens a áreas endêmicas, assim como sobre a administração ou não de medicamentos profiláticos para animais que residem em áreas endêmicas. A realização de exames complementares também são importantes, pois podem auxiliar no diagnóstico, fornecer informações sobre o estado geral de saúde do paciente e gravidade da doença, e direcionar o clínico na escolha do tratamento adequado (CASTRIC, 2002; VENCO, 2007).

Os testes atualmente disponíveis para o diagnóstico definitivo de dirofilariose baseiam-se na identificação de antígenos circulantes através de teste de ELISA e na identificação de microfilárias circulantes através de exame direto de sangue a fresco ou por métodos de concentração (Teste de filtração e Teste de Knott modificado). Segundo as últimas diretrizes publicadas pela *American Heartworm Society* (2012) para o diagnóstico, prevenção e tratamento da dirofilariose canina, o teste de detecção de antígenos é mais sensível e deve ser o teste de primeira escolha para o diagnóstico da doença em cães. O teste de identificação de microfilárias é considerado um teste complementar e deve ser realizado associado ao teste de identificação de antígenos com o objetivo de avaliar se o animal apresenta ou não microfilaremia. A identificação de antígenos e a visualização das microfilárias só são possíveis após cinco e seis meses pós-infecção, respectivamente. Atualmente não existem testes que possibilitem o diagnóstico antes deste período (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

6.1. Exames complementares

Radiografias torácicas e ecocardiograma são utilizados para identificar alterações condizentes com dirofilariose, assim como determinar a gravidade e progressão da doença e avaliar alterações cardiopulmonares parenquimatosas (HOCK & STRICKLAND, 2008).

As alterações radiográficas estão normalmente ausentes durante o estágio inicial da doença, mas podem surgir rapidamente em animais com alta carga parasitária (WARE, 2010). A incidência dorso-ventral é mais indicada para observar o aspecto das artérias lobares caudais, as quais são gravemente afetadas na maioria dos casos. A largura delas geralmente não ultrapassa a largura da nona costela no local de intersecção entre estas estruturas. A

presença de artérias pulmonares lobares dilatadas, sem distensão venosa associada, é um sinal sugestivo de dirofilariose ou de alguma outra causa de hipertensão pulmonar. A dilatação da veia cava caudal também pode ser vista em alguns casos (WARE, 2010). O aspecto de moeda, comum em casos humanos de dirofilariose, não é observado em cães e gatos (HOCK & STRICKLAND, 2008; SILVA & LANGONI, 2009).

Outros achados radiográficos associados à dirofilariose incluem dilatação ventricular direita (Figura 4), maior proeminência de segmentos da artéria pulmonar, aumento da densidade e do tamanho de artérias pulmonares, e tortuosidade arterial (Figura 5). Alterações no parênquima pulmonar podem ser difusas devido à infecção prévia por L5, podendo tornar-se granulomatosas nas infecções graves crônicas. O parênquima pulmonar pode ser avaliado radiograficamente quanto à presença de infiltrações, nódulos, linfadenopatia e efusão pleural. Outras alterações que podem ser encontradas incluem padrão alveolar e intersticial misto (HOCK & STRICKLAND, 2008).

Sinais radiográficos variam conforme a espécie, além de serem transitórios e nem sempre indicarem a ocorrência de infecção ativa. Além disso, a severidade das alterações vasculares pulmonares não possui relação direta com a carga parasitária (LITSTER et al., 2005; VENCO, 2007; HOCK & STRICKLAND, 2008).

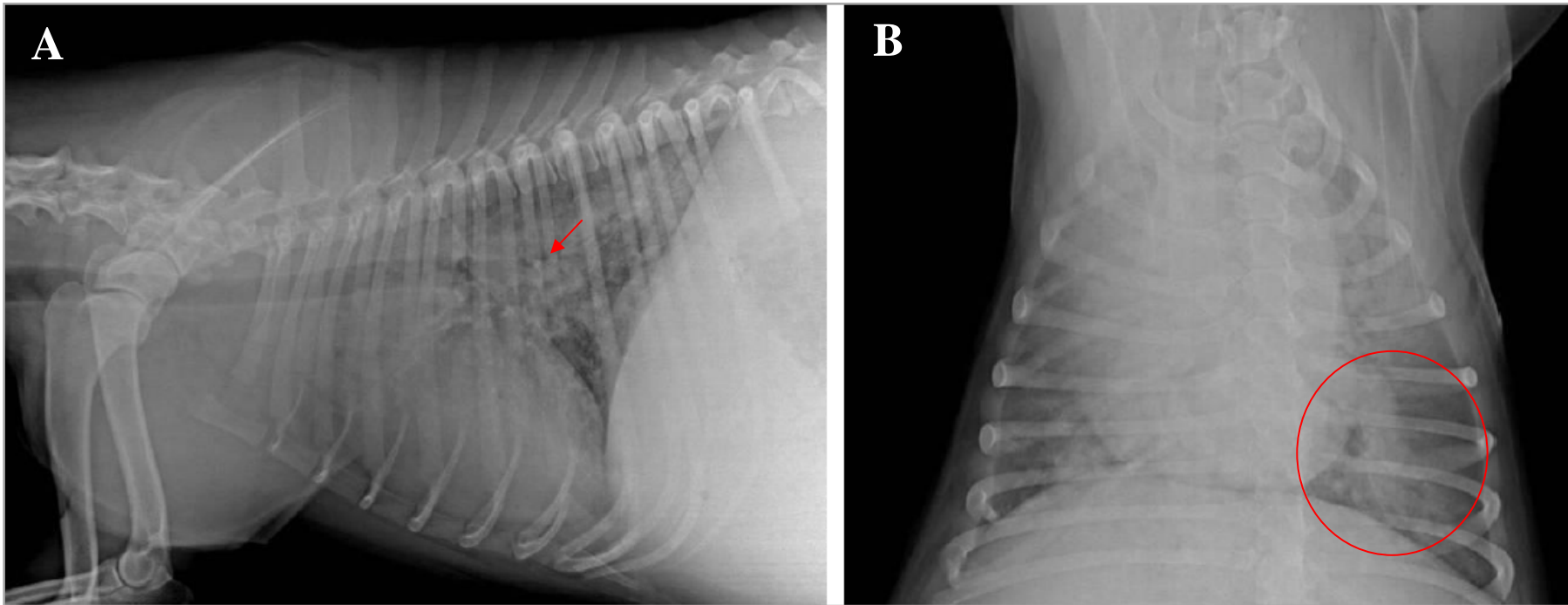


Figura 4 - Cão com dirofilariose. A: Radiografia latero-lateral evidenciando ponto de calcificação pulmonar (seta); B: Radiografia ventro-dorsal evidenciando padrão alveolar (círculo) Fonte: *American Heartworm Society*, 2012.

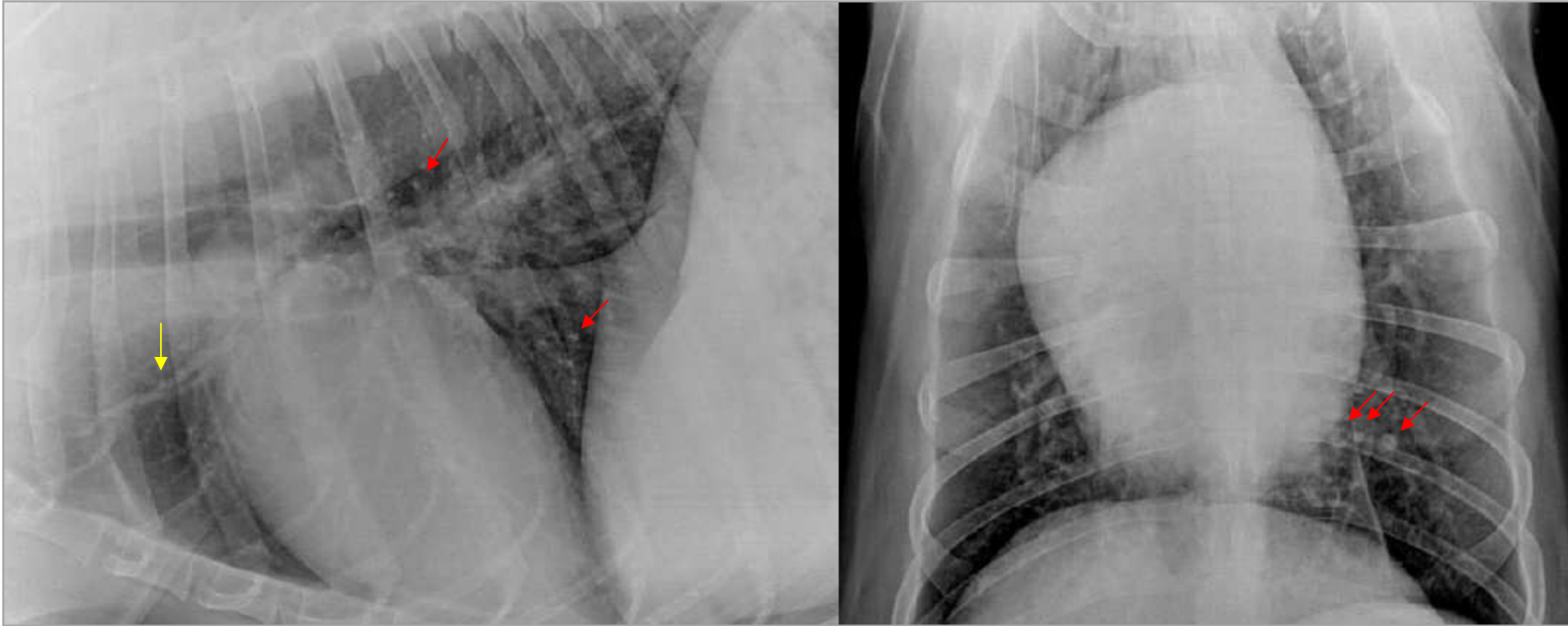


Figura 5 – Cão com dirofilariose. A: Radiografia latero-lateral evidenciando dilatação e tortuosidade de ramos das artérias pulmonares (seta amarela) e pontos de calcificação pulmonar (setas vermelhas); B: Radiografia ventro-dorsal evidenciando padrão bronquiolar pulmonar (setas) e aumento do coração direito. Fonte: *American Heartworm Society*, 2012.

O ecocardiograma é indicado para evidenciar a presença de dilatação ventricular direita e disfunção cardíaca direita e, por vezes, permite a identificação do parasita na artéria pulmonar e/ou no coração direito. É utilizado para estimar a carga parasitária, a presença de regurgitação de tricúspide e a gravidade da hipertensão pulmonar, além de possibilitar rápido diagnóstico de ocorrência de síndrome da veia cava (HOCK & STRICKLAND, 2008; WARE, 2010). No ecocardiograma os vermes adultos de *D. immitis* são muito ecogênicos e podem ser vistos como estruturas lineares duplas e paralelas, as quais flutuam na câmara cardíaca direita ou no lúmen de grandes vasos (Figura 6) (VENCO, 2007; AMERICAN HEARTOWRM SOCIETY, 2012).

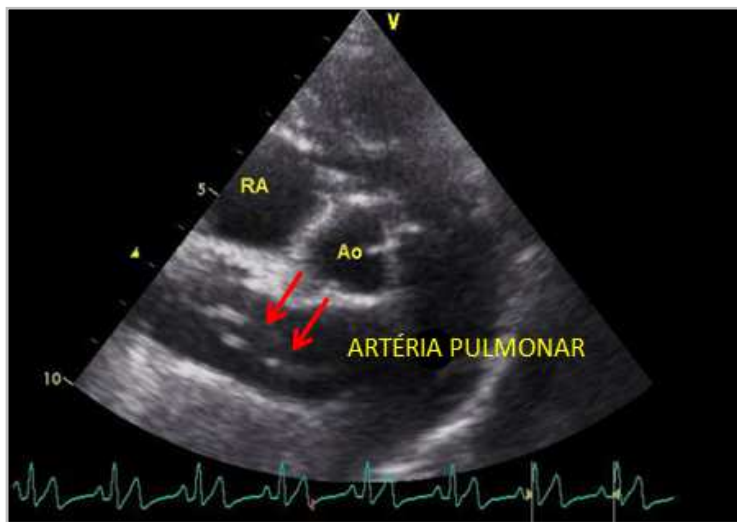


Figura 6: Ecocardiograma evidenciando a presença de vermes adultos de *D. immitis* na artéria pulmonar. Fonte: American Heartworm Society, 2012.

O eletrocardiograma permite detectar arritmias e distúrbios de ritmo, comuns em casos de dilatação cardíaca (HOCK & STRICKLAND, 2008).

Exames laboratoriais de rotina são importantes na identificação de doenças concomitantes e na avaliação da saúde geral do paciente. Também auxiliam na escolha do tratamento. O hemograma deve sempre ser realizado antes do início do tratamento e, em casos de infestação massiva, pode ser observada anemia regenerativa por destruição mecânica de hemácias. Isto ocorre em menos de um terço dos animais afetados. Outras alterações como neutrofilia, eosinofilia, basofilia e trombocitopenia podem estar presentes. Menos de 50% dos cães com dirofilariose apresentam eosinofilia. Trombocitopenia pode ocorrer devido ao

consumo de plaquetas no sistema arterial pulmonar, especialmente após tratamento com fármacos adulticidas (CASTRIC, 2002; HOCK & STRICKLAND, 2008; WARE, 2010).

Animais infectados podem apresentar acometimento renal e hepático como consequência de insuficiência cardíaca direita. Exames bioquímicos podem revelar aumento de enzimas hepáticas, azotemia e bilirrubinemia. A urinálise pode evidenciar a presença de proteinúria (albuminúria) em 20 a 30% dos animais afetados, sendo mais comum em casos de doença avançada. Citologia de lavado traqueal pode demonstrar a presença de inflamação eosinofílica e, raramente, microfilaremia. Caso o animal apresente ascite, a análise do conteúdo drenado pode revelar transudato modificado, consistente com a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva direita (HOCK & STRICKLAND, 2008; WARE, 2010).

6.2. Testes de identificação de antígenos

O teste de identificação de antígenos é considerado o teste mais sensível para o diagnóstico de dirofilariose em cães. Possui especificidade próxima a 100% e é de fácil realização (HOCK & STRICKLAND, 2008; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012). Os testes atualmente disponíveis são capazes de diagnosticar a doença inclusive em animais amicrofilarêmicos (infecções ocultas), desde que estes possuam ao menos uma fêmea madura em seu organismo, uma vez que o teste detecta proteínas secretadas apenas por fêmeas adultas de *D. immitis* na circulação sanguínea do hospedeiro definitivo (HOCK & STRICKLAND, 2008; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Falsos negativos podem ocorrer em casos de baixa carga parasitária e/ou baixa concentração de antígenos circulantes, supressão da presença de antígenos circulantes devido a tratamento profilático com lactonas macrocíclicas, morte de parasitas, e ausência ou baixa quantidade de fêmeas maduras. Animais infectados apenas com parasitas machos também resultarão sempre negativos (HOCK & STRICKLAND, 2008; SILVA & LANGONI, 2009; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

A *American Heartworm Society* (2012) recomenda cautela ao interpretar resultados de testes de detecção de antígenos no diagnóstico da dirofilariose. Apenas um resultado negativo não exclui a doença devido aos fatores anteriormente citados e também devido ao seu longo período pré-patente. Portanto, os resultados devem ser interpretados como positivos ou abaixo de valores detectáveis (*Below Detectible Limits – BDL*) e nunca como negativos. Um animal só pode ser considerado negativo para a doença após obter três resultados negativos

consecutivos em intervalos de seis meses. Assim sendo, resultados suspeitos devem ser investigados e contestados.

Em um estudo realizado por Vezzani et al. (2008) foram testadas 88 amostras de cães microfilarêmicos utilizando-se três kits comerciais diferentes para a detecção de antígenos de *D. immitis*. Das amostras analisadas aproximadamente 22% resultaram em falso-negativos. Os autores acreditam que seja devido aos fatores citados anteriormente e recomendam a realização de esfregaço de sangue direto e exames complementares para evitar erros de diagnóstico. Além disso, recomendam o uso da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) para diagnóstico e diferenciação entre espécies de microfilárias quando sua realização for possível, uma vez que testes moleculares representam gastos elevados e requerem laboratórios e técnicos especializados.

Conforme demonstrado por Tarello (2001) falsos negativos em testes de detecção de antígenos ocorrem mais facilmente em áreas não-endêmicas, mas também podem ocorrer em áreas endêmicas, o que reforça a necessidade da realização de mais de um teste diagnóstico em animais suspeitos de dirofilariose.

Atkins (2003) avaliou a eficácia de três kits comerciais disponíveis para o diagnóstico de dirofilariose em cães com quatro ou menos fêmeas maduras em seu organismo, identificados através de necrópsia. Neste estudo, os testes avaliados demonstraram especificidade de 97% e sensibilidade entre 78 e 84% em casos de animais com baixa carga parasitária (Tabela 3). A sensibilidade dos testes aumentou conforme a carga parasitária.

Atualmente não existem testes que possam identificar animais infectados apenas com vermes machos maduros. Falsos negativos também podem ocorrer se o teste for realizado nos primeiros cinco a oito meses após a infecção em animais infectados apenas por vermes machos ou em animais que possuam poucos vermes fêmeas em seu organismo. Intervalos de sete meses entre testes são desejados e a realização dos mesmos não é indicada em animais com menos de seis meses de idade (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Tabela 3 - Resultados de três testes comerciais para detecção de antígenos realizados em amostras de soro sanguíneo de 208 cães com baixa carga parasitária de *D. immitis* e de 32 cães não infectados. Fonte: Adaptado de Atkins, 2003.

Número de Amostras							
Kit	Verdadeiros positivos	Verdadeiros negativos	Falsos positivos	Falsos negativos	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Acurácia (%)
CHAT®	163	31	1	45	78 (72-84)	97 (84-100)	81(71-82)
SNAP®	175	31	1	33	84 (78-89)*	97 (84-100)	86 (81-90)*
Solo Step®	165	31	1	43	79 (73-85)	97 (84-100)	82 (71-82)

Para sensibilidade, especificidade e acurácia, os valores entre parênteses são de 95%. CHAT® SA Scientific antigen, SNAP® IDEXX Laboratories, Solo Step® Heska. * Diferença significativa ($P < 0.05$) entre os resultados dos dois outros kits.

6.3. Testes para identificação de microfilárias

Diferentes testes podem ser realizados para a identificação de microfilárias (estágio larval da *D. immitis*). Cuidados devem ser tomados para não confundir microfilárias de *D. immitis* com microfilárias de outros parasitas como *Acanthocheilonema reconditum* ou *D. repens*. Quando uma microfilária é encontrada e identificada corretamente como *D. immitis* estes testes possuem uma especificidade de 100%, porém sua sensibilidade é baixa em casos de infecção com baixa microfilaremia (50-100 mf/ml). Baixos números de microfilárias, variações diurnas no número de microfilárias circulantes ou infecções ocultas podem ser causas de falsos negativos. Erros de técnica, como amostra insuficiente de sangue também levam a resultados falsos negativos. Animais que estejam recebendo profilaxia com lactonas macrocíclicas geralmente tornam-se amicrofilarêmicos após aproximadamente seis meses do início do tratamento, podendo resultar negativos mesmo que ainda possuam vermes adultos em seu organismo (DATZ, 2003; WARE, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012). Segundo Venco (2007), mais de 30% dos cães podem não apresentar microfilaremia, apesar de possuírem vermes adultos em seu organismo. Com isso, resultados negativos não são suficientes para excluir a doença.

Estes testes são úteis para identificar animais fontes de infecção e para avaliar se o paciente possui alto número de microfilárias circulantes antes da administração da medicação preventiva. Testes para identificação de microfilárias devem ser realizados em animais que sejam positivos para o teste de identificação de antígeno (HOCK & STRICKLAND, 2008; WARE, 2010).

É importante ressaltar que a intensidade da microfilaremia não possui relação direta com a carga parasitária. Animais com alta contagem de microfilárias em geral possuem poucos vermes adultos em seu organismo (GENCHI et al., 2007b).

6.3.1. Exame direto de sangue a fresco

Atualmente, a realização deste método não é recomendada, pois a pouca quantidade de sangue utilizada leva a uma maior ocorrência de falsos negativos (GENCHI et al., 2007b). O objetivo é visualizar o parasita em esfregaço de sangue a fresco (Figura 4) e identificar o movimento realizado pela microfilária na camada de células sanguíneas. As microfilárias de *D. immitis* possuem movimento serpentiniforme e estacionário, enquanto microfilárias de *A. reconditum* apresentam movimento progressivo (LEITE, 2005). Falsos negativos podem

ocorrer em infecções ocultas ou em animais com baixa microfilaremia. Em um estudo realizado por Courtney e Zeng (2011) esta técnica demonstrou uma sensibilidade muito baixa em cães com microfilaremia inferior a 100 mf/ml; por outro lado, este teste detectou microfílias em 80,9% dos cães com microfilaremia inferior ou igual a 50 mf/ml e em 100% de cães com microfilaremia superior a 50 mf/ml, demonstrando que a sensibilidade deste teste geralmente aumenta conforme o valor de microfilaremia.

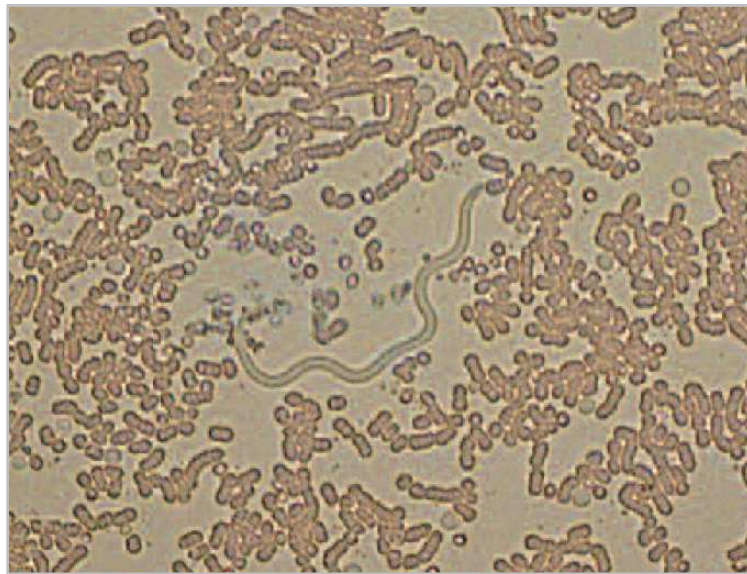


Figura 7 - microfíliar de *D. immitis* observada em esfregaço de sangue a fresco em aumento de 100X. Fonte: Datz, 2003.

6.3.2. Técnica do Microhematócrito

Após centrifugar o microhematócrito contendo o sangue a ser examinado, observa-se o tubo em um microscópio utilizando uma objetiva de menor aumento. Ocasionalmente, microfílias em movimento podem ser observadas no plasma logo acima da camada de células brancas (Figura 5). A sensibilidade deste teste é baixa devido à baixa quantidade de sangue utilizada. Além disso, não permite a identificação da espécie de microfíliar presente, não sendo confiável para diagnóstico definitivo da doença (DATZ, 2003).

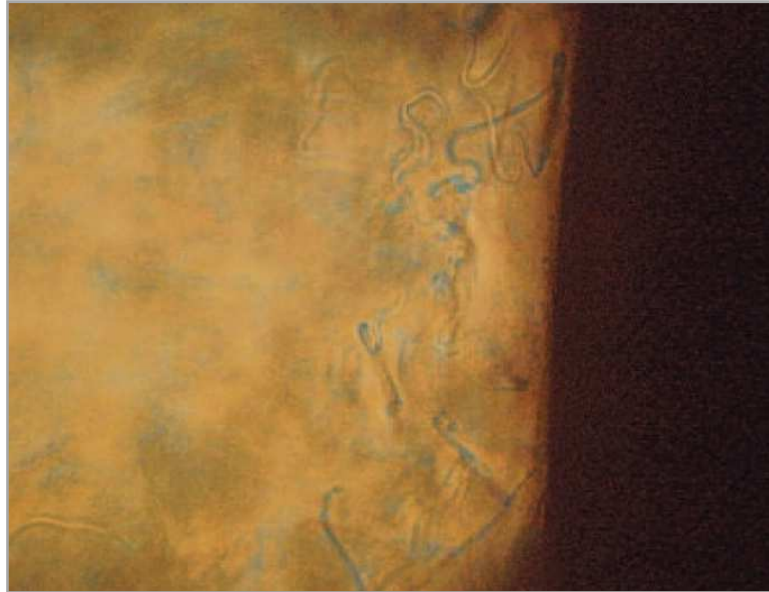


Figura 8 - microfílias de *D. immitis* observadas no plasma em tubo de microhematócrito (Aumento de 100X). Fonte: Datz, 2003.

6.3.3. *Teste de Knott Modificado*

Este teste utiliza maior quantidade de sangue como amostra (1 ml) e caracteriza-se por causar a lise de hemácias, fixando as microfílias presentes. Adiciona-se 10 ml de formalina tamponada a 2% à amostra (1 ml de sangue) e, em seguida, centrifuga-se por 3 a 5 minutos a uma velocidade de 1500 rpm. O sobrenadante é descartado e o sedimento é corado com azul de metileno. Depois de corado, o sedimento é depositado em uma lâmina, coberto com uma lamínula e levado ao microscópio para observação (GENCHI et al., 2007b).

O teste de *Knott* modificado e o teste de filtração Millipore® são superiores ao teste com tubo de microhematócrito (HOCK & STRICKLAND, 2008; WARE, 2010). Em um estudo retrospectivo realizado por Courtney e Zeng (2011) esta técnica detectou microfílias em 52,3% de animais com infecção por *D. immitis* confirmada através de necropsia.

O teste de *Knott* modificado é o teste de eleição para observar a morfologia, mensurar dimensões corporais do parasita (Figura 6), e para diferenciar a *D. immitis* de outras espécies de microfílias (Tabela 4). O uso de corantes histoquímicos é uma ferramenta útil na diferenciação de diferentes espécies de microfílias, uma vez que os padrões de manchas ácido-fosfatase positivas vermelhas evidenciam diferenças morfológicas entre as espécies de microfílias (Figura 7) (SCHREY & TRAUTVETTER, 1998).

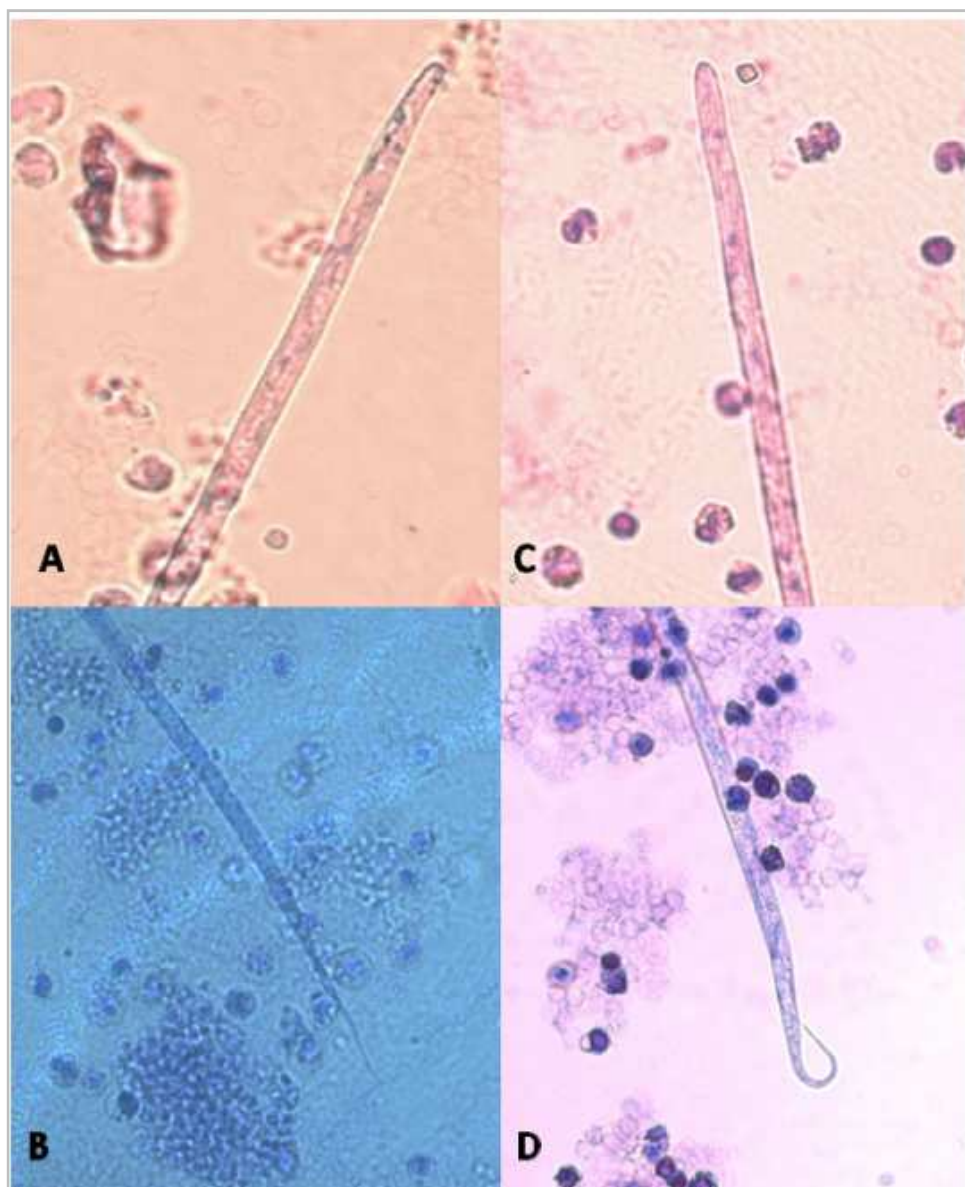


Figura 9 - Extremidade anterior e posterior de *D. immitis* (A, B) e *D. repens* (C, D) visualizadas através do Teste de Knott modificado. Fonte: Traversa et al., 2010.

Tabela 4 - Morfologia de microfilárias de diferentes espécies. Fonte: Adaptado de Schrey e Trautvetter, 1998.

	<i>D. immitis</i>	<i>D. repens</i>	<i>A. reconditum</i>	<i>D. dracunculoides</i>
Densidade (mf)	Variável	Moderada	Baixa	Baixa
Comprimento (µm)	262.1–338.2	274.6–361.9	241.2–286.9	190.8–211.8
Diâmetro (µm)	4–6.2	5.8–7.3	3.8–5	4.8–5.8
Extremidade anterior	Afilada	Reta	Obtusa	Afilada
Extremidade posterior	Obtusa	Curva ventralmente	Em forma de gancho	Reta
Motilidade	Estática	Estática	Progressiva	Estática

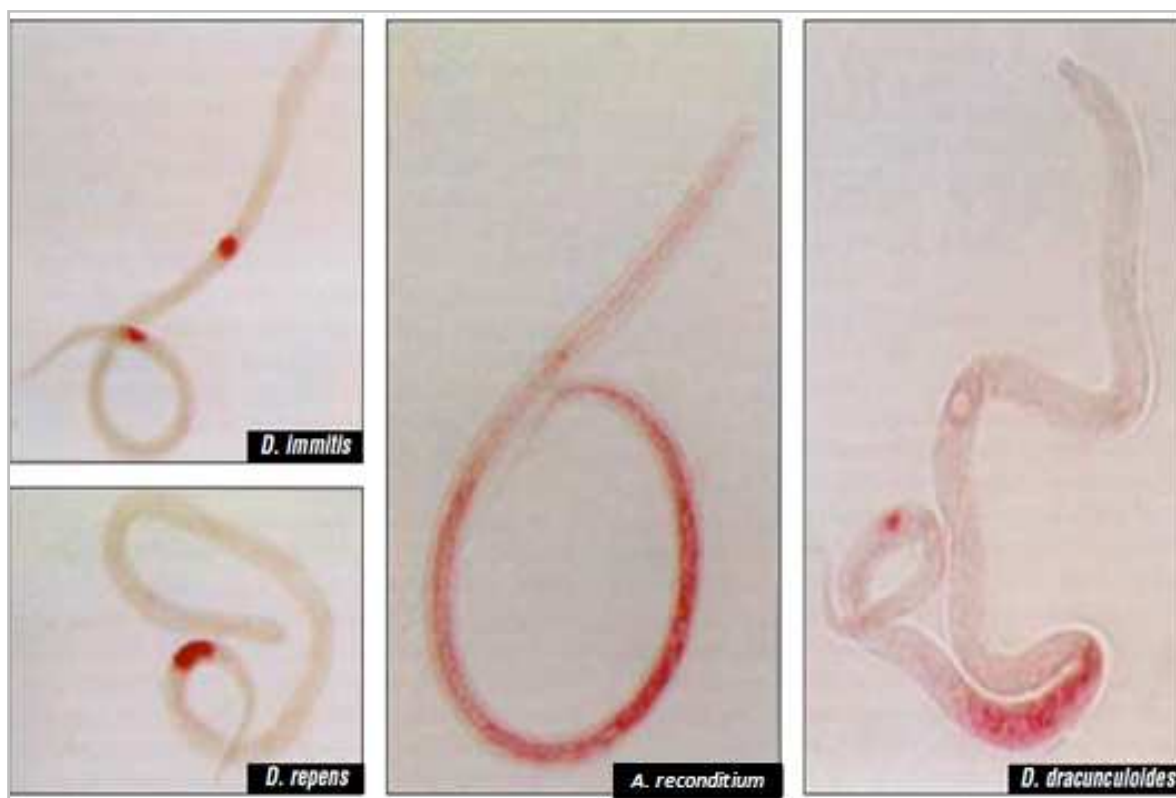


Figura 10 - Padrões de manchas ácido-fosfatase positivas em microfilárias de diferentes espécies. Adaptado de: Schrey e Trautvetter, 1998.

6.3.4. Teste de filtração

Esta técnica também utiliza uma maior quantidade de sangue (1 ml) e lisa as hemácias da amostra, possibilitando a visualização das microfílarias (Figura 8). Adiciona-se 10 ml da solução de lise à amostra com anticoagulante (EDTA ou heparina), a qual é então transferida para uma câmara de filtro (Merck Milipore®). Após a filtração, o filtro é removido da câmara, colocado sobre uma lâmina, corado e observado ao microscópio (GENCHI et al., 2007b).

A sensibilidade do teste de filtração é maior que os testes de exame de sangue a fresco e de microhematócrito (HOCK & STRICKLAND, 2008). É possível tentar realizar a contagem de microfílarias coletando-se exatamente 1 ml de sangue evitando-se perdas de microfílarias durante a realização da técnica (DATZ, 2003).

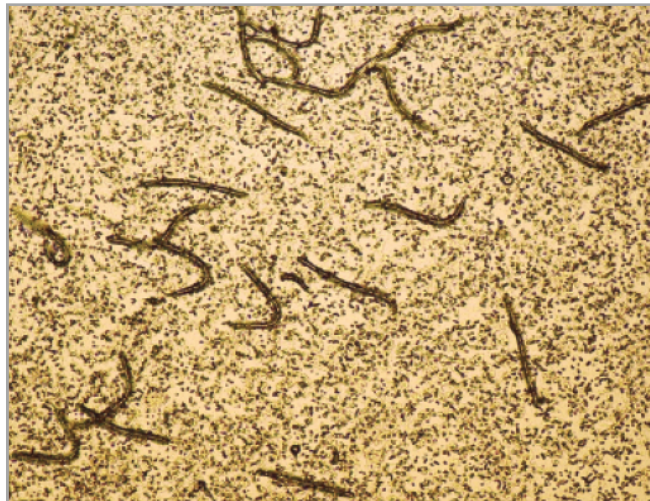


Figura 11 - Microfílarias de *D. immitis*, teste de filtração (aumento de 40X). Fonte: Datz, 2003.

6.4. Outras técnicas

6.4.1. Reação em cadeia da polimerase – PCR

Consiste na amplificação de um segmento DNA específico do parasita, utilizando iniciadores espécie-específicos que podem ser visualizados em gel de Agarose, corado com Brometo de Etídeo. Esta técnica permite a detecção da *D. immitis* e a sua diferenciação de outros filarídeos, evitando erros de diagnóstico secundários a interpretação errônea da observação morfológica do parasita. Também possibilita o diagnóstico da doença em animais

com baixa contagem de microfilárias. O PCR espécie-específico permite a identificação de determinada espécie de *Dirofilaria*, enquanto o PCR multiplex possibilita a detecção simultânea de diferentes espécies (GIOIA et al., 2010; LATROFA et. al., 2012). Ambos são altamente específicos, porém sua utilização nem sempre é possível, uma vez que requer laboratórios e técnicos especializados (VEZANNI et al., 2008).

6.4.2. *Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)*

Este novo método de amplificação de DNA possui a vantagem de permitir que a reação ocorra sob condições isotérmicas. O *Loop-Mediated Isothermal Amplification* é caracterizado pelo uso de quatro diferentes iniciadores especialmente projetados para reconhecer seis regiões-alvo específicas do DNA. A amplificação ocorre à temperatura constante (60 a 65°C), é finalizada em uma única etapa e não requer equipamentos sofisticados. Esta técnica pode ser realizada com mínima estrutura laboratorial, diminuindo o custo e viabilizando sua utilização em instituições de ensino ou clínicas veterinárias, além de possuir alta especificidade e sensibilidade (CHIARI, 2010). Aonuma et al. (2009) demonstraram que reações de LAMP amplificando o gene citocromo c oxidase subunidade I são capazes de identificar vetores de *Aedes aegypti* infectados com apenas uma microfilária; estes resultados sugerem que este método pode ser eficiente em detectar a infecção em animais com microfilaremiás extremamente baixas, o que indica ser um método diagnóstico promissor para casos de suspeita de dirofilariose ou outras espécies de filarídeos (AONUMA et al., 2009).

7. Tratamento

7.1. Considerações iniciais ao tratamento

O tratamento geralmente é simples em animais assintomáticos ou com sinais de doença leve, mas mesmo nestes casos, complicações podem ocorrer. O tratamento é desafiador em animais com doença moderada a grave, os quais apresentam maior risco de complicações e morte, devendo ser adaptado de acordo com a necessidade de cada paciente individualmente (SILVA & LANGONI, 2009; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Os objetivos do tratamento são melhorar a condição clínica do paciente, eliminar a *D. immitis* (estágios larvais e adultos) e minimizar o surgimento de complicações (SCHREY & TRAUTVETTER, 1998; SHEARER, 2011; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

A realização de exames complementares antes do início do tratamento é imprescindível, uma vez que possibilita a avaliação do estado geral de saúde do paciente, gravidade da doença e classificação quanto ao risco da ocorrência de complicações tromboembolíticas. Também permite a detecção de doenças concomitantes (VENCO, 2007; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

O risco da ocorrência de complicações tromboembolíticas pode ser avaliado considerando fatores como: carga parasitária, tamanho e idade do animal (animais com idade entre cinco e sete anos costumam ter maiores cargas parasitárias), existência de doenças concomitantes, severidade da doença pulmonar e possibilidade de restrição de exercício durante o tratamento. A classificação mais atual (Tabela 5) visa incluir os animais em uma entre duas categorias: alto ou baixo risco da ocorrência de complicações tromboembolíticas e é importante para direcionar o clínico quanto ao tratamento e para determinar o prognóstico (VENCO, 2007).

Tabela 5 - Classificação de animais quanto ao risco da ocorrência de complicações tromboembólicas secundárias ao uso de adulticidas no tratamento de dirofilariose. Fonte: Adaptado de Venco, 2007.

Animais com baixo risco de ocorrência de complicações tromboembólicas¹	Animais com alto risco de ocorrência de complicações tromboembólicas²
<ul style="list-style-type: none"> - Baixa carga parasitária (50-100 mf/ml) e ausência de lesões pulmonares vasculares e parenquimatosas; - Ausência de sintomas; - Ausência de alterações em radiografias torácicas; - Baixo grau de antígenos circulantes ou exame negativo para detecção de antígenos com presença de microfílaemia; - Não-visualização do parasita no exame ecocardiográfico; - Ausência de doenças concomitantes; - Possibilidade de restrição de exercício. 	<ul style="list-style-type: none"> - Presença de sinais clínicos relacionados à doença como tosse e edema abdominal; - Radiografias torácicas anormais; - Alto grau de antígenos circulantes; - Visualização do parasita no exame ecocardiográfico; - Existência de doenças concomitantes; - Impossibilidade de restrição de exercício.

¹: Para serem incluídos nesta categoria os animais devem satisfazer todas as condições anteriormente citadas;

²: São incluídos nesta categoria animais que não satisfazem uma ou mais condições anteriormente citadas.

Histórico e exame físico completos, associados a exames complementares como radiografias torácicas, hemograma completo, perfil bioquímico, urinálise e ecocardiograma devem ser utilizados para determinar a gravidade da doença e a existência de outras patologias. Os resultados de tais testes vão determinar qual a terapia adequada para cada paciente (HOCK & STRICKLAND, 2008).

O tratamento baseia-se na associação entre diferentes fármacos para combater parasitas em diferentes estágios de infecção. A combinação entre adulticidas e larvicidas, utilizados para tratamento profilático de longo prazo, é recomendada pela *American Heartworm Society* (2012).

A restrição de exercício durante o tratamento e a fase de recuperação é um ponto fundamental para reduzir o risco da ocorrência de complicações tromboembólicas durante o

tratamento; sendo assim, repouso absoluto é recomendado durante quatro a oito semanas após o tratamento com o adulticida e a disposição do proprietário para seguir estas recomendações deve ser investigada antes do início do tratamento (VENCO, 2007; WARE, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Independentemente do estágio da doença, o tromboembolismo pulmonar é uma consequência inevitável do tratamento com adulticidas, uma vez que estes fármacos causam a morte de parasitas no interior de vasos pulmonares. Ao morrerem de causas naturais ou devido ao tratamento, vermes adultos decompõem-se em fragmentos, os quais se alojam na arteríola pulmonar distal e em leitos capilares dos lobos pulmonares caudais, obstruindo o fluxo sanguíneo. O acúmulo destes fragmentos, associados com a inflamação local e agregação plaquetária resulta em tromboembolismo. O aumento de fluxo sanguíneo no leito vascular e capilar pulmonar devido ao exercício pode resultar em ruptura de veias e posteriormente fibrose. Com isso, a restrição de exercício influencia diretamente o sucesso do tratamento e visa reduzir o risco de complicações (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

A garantia da restrição absoluta de exercício pode ser obtida através da hospitalização do animal, o qual será mantido em baias durante o tratamento. Caso isto não seja possível devido a razões financeiras, o proprietário deve ser informado quanto ao grau de importância do repouso absoluto para o sucesso da terapia e quanto ao risco de ocorrência de complicações e morte caso esta recomendação não seja seguida. Em alguns casos, a administração de tranquilizantes pode ser necessária para acalmar o animal, uma vez que exercícios, excitação e hipertermia são causas potenciais de complicações tromboembólicas (BOWMAN & ATKINS, 2009; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Animais que apresentem sinais importantes de dirofilariose devem ser estabilizados antes do início da administração de adulticidas. A quimioprofilaxia com lactonas macrocíclicas deve ser iniciada logo após o diagnóstico da doença, para prevenir a transmissão da doença para outros animais, eliminar as microfilárias e destruir vermes imaturos com menos de 4 meses de desenvolvimento, os quais são resistentes ao tratamento com o adulticida (HOCK & STRICKLAND, 2008). Animais com microfilaremia devem ser hospitalizados e observados após a administração da primeira dose do fármaco para rápida intervenção no caso de efeitos adversos. A administração prévia de anti-histamínicos e glicocorticóides pode minimizar a probabilidade da ocorrência de reações adversas (WARE, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

7.2. Tratamento Farmacológico

7.2.1. Dicloridrato de Melarsomina (*Immiticide*®, Merial)

Antes da descoberta da melarsomina, a tiacetarsamida era utilizada no tratamento adulticida da dirofilariose em cães. Este fármaco, porém, apresentava várias desvantagens e não era considerado seguro devido à sua hepatotoxicidade e nefrotoxicidade na administração de doses recomendadas. A melarsonina demonstrou ser mais eficaz, segura e fácil de ser administrada que a tiacertamida. Esta nova molécula também demonstrou ser altamente eficaz contra parasitas imaturos com mais de quatro meses de desenvolvimento, ao contrário da tiacertamida que é ineficaz contra parasitas imaturos e apenas parcialmente efetiva contra parasitas com seis meses de desenvolvimento (MCCALL et al., 1994; MCTIER et al., 1994; BANETH et al., 2002).

Estas propriedades fazem com que a melarsonina seja o fármaco de escolha para eliminar vermes adultos de *D. immitis*, sendo o único adulticida aprovado para uso pela FDA (*Food and Drug Administration, EUA*). A melarsomina é efetiva contra parasitas imaturos e maduros, sendo machos mais susceptíveis que fêmeas. Este fármaco não possui atividade contra dirofilárias com menos de quatro meses de desenvolvimento (WARE, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

A melarsomina é considerada relativamente segura, apesar da sua baixa margem de segurança. Uma única dose de 7,5mg/kg (o triplo da dose recomendada), pode resultar em inflamação pulmonar, edema e morte (HOCK & STRICKLAND, 2008; MERIAL, 2010).

A aplicação da melarsomina deve seguir estritamente as recomendações do fabricante, devendo ser administrada apenas por via intramuscular profunda nos músculos lombares epaxiais (região entre a 3ª e a 5ª vértebra lombar). O fármaco não deve ser administrado em nenhum outro local e injeções superficiais ou extravasamento subcutâneo devem ser evitados. Reações cutâneas locais podem ocorrer após a administração do fármaco em um terço dos animais e geralmente desaparecem após uma a quatro semanas. Nódulos firmes podem surgir e permanecer indefinidamente no local da injeção. O fabricante recomenda a alternância de lados entre injeções (MERIAL, 2010).

O paciente deve ser hospitalizado para a administração do medicamento e monitorado durante as primeiras 24 horas após a última injeção (MERIAL, 2010). O protocolo clássico de duas doses (2,5mg/kg cada) com alternância de 24 horas foi atualmente substituído pelo

protocolo de três doses, segundo recomendações da *American Heartworm Society* (2012). Isto é justificado pelo fato do protocolo de três doses apresentar maior eficiência e segurança. Uma única injeção na dose de 2,5mg/kg é administrada, seguida por um intervalo mínimo de um mês entre as duas próximas injeções com intervalos de 24 horas. Este protocolo visa reduzir a carga parasitária com uma injeção inicial, porém sem eliminar uma quantidade maciça de vermes de uma única vez, reduzindo o risco de tromboembolismo pulmonar grave e morte. Este protocolo, porém, requer maior tempo de restrição de exercício, possui o custo de uma injeção adicional e culmina em uma dose total maior do medicamento. Em pacientes com síndrome da veia cava o tratamento adulticida só deve ser realizado após a remoção cirúrgica dos parasitas (HOCK & STRICKLAND, 2008; BOWMAN & ATKINS, 2009; WARE, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Efeitos adversos podem eventualmente ocorrer, como tremores, letargia ou respiração laboriosa. Superdosagem pode causar colapso, salivação severa, vômitos, dificuldade respiratória secundária a inflamação pulmonar, edema, estupor e morte. A redução dos efeitos tóxicos pode ser atingida com a administração de dimercaprol na dose de 3mk/kg por via intramuscular. A realização de testes para detecção de antígenos deve ser realizada seis meses após o término do tratamento para verificar a eficácia da terapia adulticida (WARE, 2010).

7.2.2. *Lactonas Macroclílicas (ivermectina, milbemicina oxima, selamectina, moxidectina)*

Esses fármacos são altamente eficientes contra microfilárias em estágios larvais L3 e L4 e possuem efeito adulticida quando administrados continuamente por período superior a 24 meses (SCHREY & TRAUTVETTER, 1998; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012). As lactonas macroclílicas agem potencializando a ação inibidora neuronal no cordão nervoso ventral dos parasitas, a qual é mediada pelo neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA). Estes fármacos são considerados agonistas do GABA, por estimularem sua liberação pré-sináptica, o que leva à abertura dos canais de cloro e ao aumento da condução intracelular do neurotransmissor; desta maneira, ocorre a hiperpolarização da membrana neuronal, o que resulta na paralisia motora flácida e morte do parasita (SPINOSA et al., 2006).

A administração de lactonas macroclílicas em doses profiláticas durante dois a três meses antes do início do tratamento adulticida é recomendada pela *American Heartworm Society* (2012). Esta conduta garante a eliminação de larvas com menos de dois meses de

idade e permite que vermes com idade entre dois e quatro meses se desenvolvam o suficiente para tornarem-se susceptíveis ao efeito adulticida da melarsomina. Além disso, esses fármacos reduzem e até eliminam as microfilárias da circulação sanguínea, impedem o desenvolvimento de vermes imaturos e comprometem o sistema reprodutivo de fêmeas de *D. immitis*. A administração oral de ivermectina na dose de 50µg/kg pode reduzir rapidamente a microfilaremia (WARE, 2010).

Animais com altos níveis de microfilárias podem ser susceptíveis a ocorrência de choque anafilático após a administração de lactonas macrocíclicas. O risco é alto para animais de pequeno porte (<16kg) com alta densidade de microfilárias (>10000 microfilárias/ml de sangue). A mensuração da densidade de microfilárias/ml de sangue e o fracionamento da dose do fármaco em diversos dias consecutivos são opções viáveis para reduzir o risco da ocorrência de choque anafilático nesses animais (SCHREY & TRAUTVETTER, 1998). A administração prévia de anti-histamínicos e glicocorticóides também podem ser úteis nestes casos (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012). Os animais devem ser observados por oito a 12 horas após o início do tratamento quanto ao surgimento de sinais como letargia, inapetência, salivação excessiva, vômitos, defecação, taquicardia ou colapso circulatório (WARE, 2010).

O uso isolado desses fármacos como adulticidas é contra-indicado pela *American Heartworm Society* (2012). Para que um efeito adulticida eficaz seja atingido é necessária a administração do medicamento por um período superior a dois anos e a restrição de exercícios seria exigida durante todo o período do tratamento. Durante este período há persistência de infecção e agravamento de lesões patológicas devido à presença da *D. immitis* no organismo do animal. Adicionalmente, vermes adultos de *D. immitis* podem tornar-se mais resistentes quando expostos anteriormente à lactonas macrocíclicas, levando a seleção de populações resistentes ao tratamento farmacológico (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

7.2.3. Doxiciclina

Como a maioria dos filarídeos, a *D. immitis* alberga bactérias intracelulares obrigatórias pertencentes ao gênero *Wolbachia*. Acredita-se que estas bactérias possuam um papel essencial para a função biológica e reprodutiva dos seus hospedeiros filarídeos. A administração de doxiciclina reduz o número de *Wolbachia* presente em todos os estágios de desenvolvimento da *D. immitis*. Em infecções experimentais, a doxiciclina foi letal para os

estágios larvais (L3 e L4) do parasita. Adicionalmente, este fármaco reduz progressivamente a microfilaremia em animais infectados com formas adultas de *D. immitis* (KRAMER, 2007; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

McCall e colaboradores (2008) avaliaram a eficácia da ivermectina e da doxiciclina, utilizadas isoladamente ou combinadas, e associadas ou não à melarsomina em cães infectados experimentalmente com *D. immitis*. Também foi avaliada a capacidade de microfírias de cães tratados com doxiciclina de tornarem-se infectantes após a maturação no mosquito *Aedes aegypti*. Este estudo demonstrou que cães tratados com associação de ivermectina e doxiciclina (posteriormente tratados ou não com melarsomina), tornaram-se amicrofilarêmicos após nove semanas; cães tratados isoladamente com ivermectina ou doxiciclina apresentaram redução gradual de microfilaremia, porém a maioria deles apresentou microfilaremia baixa na ocasião da necropsia. Os níveis de antígenos apresentaram redução gradual em cães tratados com ivermectina e doxiciclina (posteriormente tratados ou não com melarsomina), enquanto que em cães tratados apenas com ivermectina ou doxiciclina os níveis de antígenos foram iguais aos do grupo controle. Já a redução do número de parasitas adultos foi de 20,3% com uso da ivermectina, 8,7% com o uso da doxiciclina, 78,3% quando utilizadas ivermectina e doxiciclina em conjunto, 92,8% com associação entre ivermectina, doxiciclina e melarsomina e 100% em cães tratados com melarsomina. Mosquitos que se alimentaram de sangue de cães tratados com doxiciclina demonstraram possuir larvas L3 morfologicamente normais, porém não infectantes. De acordo com estes resultados, os autores afirmam que a administração de ivermectina e doxiciclina associadamente por vários meses, previamente ou não ao tratamento adulticida, elimina parasitas adultos com menor risco da ocorrência de complicações tromboembolíticas graves em comparação ao uso da melarsomina isoladamente.

McCall et al. (2011) avaliaram os efeitos do tratamento com doxiciclina em infecções precoces por *D. immitis* e *B. pahangi*. A doxiciclina foi administrada em diferentes momentos em três grupos (grupo 1: dias 0-29; grupo 2: dias 40-69; grupo 3: dias 65-94) enquanto o quarto grupo foi utilizado como controle. Cada grupo era formado por cinco animais. Não foram encontrados parasitas vivos em animais do grupo 1; animais do grupo 2 apresentaram entre zero e dois parasitas vivos (98,4% de eficácia) e animais do grupo 3 apresentaram entre zero e 36 parasitas vivos (eficácia de 69,6%). Todos os animais do grupo controle albergavam dirofilárias adultas. Os parasitas adultos encontrados em animais dos grupos 2 e 3 eram menos desenvolvidos e menores em comparação aos parasitas encontrados em animais do

grupo controle. Cães dos grupos 1 e 2 encontravam-se amicrofilarêmicos, enquanto apenas um cão do grupo 3 apresentou microfilaremia de 1mf/ml no momento da necropsia. Todos os cães do grupo controle apresentaram microfilaremia. Um cão do grupo 1, um cão do grupo 2 e três cães do grupo 3 resultaram positivos para o teste de detecção de antígenos. Estes resultados demonstram que a administração de doxiciclina na dose de 10 mg/kg oralmente duas vezes ao dia, durante 30 dias é eficaz contra estágios larvais de *D. immitis* e contra jovens imaturos, retardando ou impedindo a produção de microfilárias.

Bendas e colaboradores (2008) avaliaram o efeito do uso da doxiciclina na microfilaremia de cães infectados naturalmente com *D. immitis*. O tratamento foi realizado em três ciclos (10 mg/kg uma vez ao dia, durante 21 dias), com intervalos de seis meses. No dia 111 do primeiro ciclo, 40% dos cães ($n=13$) tornaram-se amicrofilarêmicos. A contagem de microfilárias demonstrou ser mais baixa no dia 111 de cada ciclo, indicando que o efeito do antibiótico sobre a *Wolbachia* ocorre lentamente. Segundo os autores, a diminuição da microfilaremia com o uso da doxiciclina evita a transmissão da doença para outros animais.

Caso decida-se incorporar a doxiciclina ao tratamento deve-se administrá-la antes do início da terapia adulticida, com o objetivo de eliminar a *Wolbachia* e seus metabólitos antes da morte dos vermes adultos. A dose recomendada pela *American Heartworm Society* (2012) é 10 mg/kg duas vezes ao dia, durante quatro semanas.

7.3. Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica é indicada em animais com alta carga parasitária devido ao alto risco de ocorrência de tromboembolismo pulmonar (HOCK & STRICKLAND, 2008). Este também é o tratamento de escolha em animais com síndrome de veia cava, nos quais a terapia adulticida é contra-indicada. A visualização do coração e das artérias pulmonares através de exame ecocardiográfico é imprescindível para confirmar se os parasitas estão em regiões acessíveis antes de decidir por este método de tratamento (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

A remoção dos vermes se dá pela introdução de um fórceps *alligator* flexível através da veia jugular por repetidas vezes, até que não sejam removidos quaisquer parasitas (WARE, 2010). A taxa de sobrevivência desta técnica é alta (50 a 80%), porém exige o uso de sedação leve ou anestesia, disponibilização de equipamentos específicos como fluoroscópio e um médico veterinário capacitado para a realização da técnica. A terapia com adulticida deve ser

realizada algumas semanas após o tratamento cirúrgico, a fim de garantir a completa eliminação dos parasitas (BOWMAN & ATKINS, 2009; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

7.4. Tratamento de complicações

7.4.1. Tromboembolismo Pulmonar

Os sinais de tromboembolismo pulmonar geralmente surgem entre sete a 17 dias após o início do tratamento. O risco da ocorrência de tromboembolismo pulmonar após o tratamento aduicida é especialmente alto em animais sintomáticos e com alterações radiográficas de doença vascular severa ou insuficiência cardíaca, ou naqueles com alta carga parasitária (WARE, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Sinais clínicos sugestivos de tromboembolismo pulmonar incluem dispnéia, taquipnéia, hemoptise e, menos comumente, sinais de insuficiência cardíaca direita. Radiografias torácicas podem revelar a presença de infiltrado intersticial no lobo pulmonar afetado, porém, alterações radiográficas podem não ser evidentes (HOCK & STRICKLAND, 2008).

O tratamento desta patologia inclui o confinamento do animal em baias para garantir a restrição absoluta de exercício e uso de corticosteróides (prednisona na dose de 1 a 2 mg/kg/dia) para reduzir a inflamação pulmonar local. Oxigenoterapia é recomendada para diminuir a ocorrência de vasoconstricção pulmonar secundária a hipóxia. O uso de broncodilatadores (aminofilina na dose de 10 mg/kg IM ou IV a cada oito horas; ou teofilina na dose de 9 mg/kg a cada seis ou oito horas, por via oral), vasodilatadores, diuréticos, antitussígenos e antibióticos podem ser úteis e seu uso deve ser adaptado conforme a necessidade de cada animal individualmente. Fluidoterapia pode ser necessária em casos de choque cardiovascular. Cuidados devem ser tomados ao utilizar vasodilatadores, uma vez que estes podem causar hipotensão sistêmica e taquicardia (SCHREY & TRAUTVETTER, 1998; HOCK & STRICKLAND, 2008; WARE, 2010)

Alguns autores (SCHREY & TRAUTVETTER, 1998; VENCO, 2007; WARE, 2010) citam o uso da heparina como um adjuvante no tratamento do tromboembolismo pulmonar e de trombocitopenia. A dose recomendada é 200 a 400 U/Kg, a cada oito horas, ou 50 a 100 U/kg de heparina cálcica a cada oito a 12 horas. Sangramento excessivo pode ser um grave efeito adverso do uso da heparina nesses casos (WARE, 2010).

7.4.2. *Síndrome da veia cava*

Esta é uma complicação grave, porém pouco comum (16 a 20% dos cães) em animais com alta carga parasitária. A presença de hipertensão pulmonar associada pode contribuir para sua ocorrência.

O tratamento baseia-se na remoção cirúrgica dos parasitas e, caso a intervenção cirúrgica não seja feita rapidamente, o animal pode vir a óbito em até 48 horas. Após algumas semanas de recuperação, é indicada terapia adulticida para garantir a eliminação de todos os parasitas. Animais com síndrome de veia cava possuem prognóstico ruim (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

7.4.3. *Migrações aberrantes*

Apesar de incomum, dirofilárias podem ser encontradas em locais como cérebro, medula espinhal, espaço epidural, câmara anterior do olho e vítreo, cavidade peritoneal e nas artérias (BOWMAN & ATKINS, 2009). Migrações aberrantes de larvas no quarto estágio de desenvolvimento (L4) ocorrem mais comumente em gatos que em cães (LITSTER & ATWELL, 2008). O tratamento varia conforme a localização das larvas.

8. Prevenção

A dirofilariose é uma doença grave, podendo ser potencialmente fatal para diversos animais. Sua prevenção, porém, é muito fácil de ser realizada devido à disponibilidade de fármacos profiláticos seguros, efetivos, convenientes e fáceis de serem administrados (GENCHI et al., 2007). A quimioprofilaxia possui uma eficiência próxima a 100% quando realizada corretamente (HOCK & STRICKLAND, 2008). A importância da realização da profilaxia deve ser discutida diretamente com o proprietário, ressaltando-se suas vantagens, uma vez que o tratamento desta doença é caro e potencialmente tóxico para o animal (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2008).

Todos os cães vivendo em áreas endêmicas estão em risco de contrair a doença, com isso, a profilaxia é indicada para todos os cães a partir de oito semanas de idade. Animais em áreas não endêmicas devem consultar um veterinário antes de viagens a áreas endêmicas para administração de medicação profilática. Da mesma maneira, recomenda-se testar animais provenientes de áreas endêmicas antes de sua compra ou importação (MENN et al., 2010).

Todos os cães com idade superior a sete meses devem ser testados para detecção de antígenos e microfilárias antes do início do tratamento preventivo. Devido ao longo período pré-patente da infecção, não se justifica testar animais com menos de sete meses de idade. Filhotes com menos de sete meses devem ser testados após seis meses do início da medicação preventiva e, em seguida, testes anuais são indicados. Testar animais antes do início do tratamento é importante para identificar infecções ocultas e tratá-las corretamente; adicionalmente, testar filhotes após seis meses do início da medicação preventiva evita dúvidas em relação a eficiência do tratamento profilático, identificando infecções que tenham ocorrido durante o período pré-patente (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012). Também é importante mensurar a microfilaremia dos animais antes da administração da medicação profilática para evitar morte maciça de microfilárias em animais com alta contagem, nos quais há risco da ocorrência de choque anafilático. Este risco é maior com o uso da milbemicina, por esta droga possuir um efeito de ação mais rápido sobre as microfilárias. A microfilaremia pode ser mensurada através de testes de concentração, coletando-se exatamente 1 ml de sangue e realizando a contagem das microfilárias encontradas. Cuidados como uso de anti-histamínicos, restrição de exercício e observação do animal por 12 a 24 horas após a administração da medicação profilática são indicados (HOCK & STRICKLAND, 2008; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

Alguns autores (HOCK & STRICKLAND, 2008; WARE, 2010) citam a opção de iniciar a medicação profilática um mês antes do início da estação de transmissão e continuá-la até um mês após o final da estação de transmissão. Entretanto, diretrizes atuais publicadas pela *American Heartworm Society* (2012) recomendam a profilaxia mensal durante os 12 meses do ano; isso deve favorecer a colaboração do proprietário no cumprimento do tratamento profilático, além de possibilitar o tratamento de outras doenças parasitárias concomitantes.

Vários fármacos estão atualmente disponíveis para prevenir a dirofilariose: as avermectinas (ivermectina, selamectina) e as milbemicinas (oxima milbemicina, moxidectina), pertencentes à classe das lactonas macrocíclicas. A dietilcarbamazina (DEC) foi utilizada por décadas para prevenir a dirofilariose, porém por possui a desvantagem de ter que ser administrada diariamente, caiu em desuso (WARE, 2010). Além disso, caso mais de uma dose da dietilcarbamazina seja esquecida, a proteção contra a infecção fica prejudicada. Seu uso é extremamente limitado nos Estados Unidos e esta droga não está mais disponível na Europa (GENCHI et al., 2007). O uso deste fármaco não é citado na prevenção da dirofilariose nas diretrizes publicadas atualmente pela *American Heartworm Society* (2012).

8.1. Lactonas Macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas)

As avermectinas e milbemicinas causam paralisia neuromuscular e morte em parasitas nematóides (e artrópodes) pela interação com canais de cloro da membrana, sendo efetivas contra microfilárias e contra larvas L3 e L4; as avermectinas possuem efeito adulticida quando administrados continuamente por um período superior a 24 meses. A milbemicina é menos eficaz contra adultos de *D. immitis*. O efeito residual destes agentes é de 1 a 2 meses após uma única dose e são bastante seguros em mamíferos quando utilizados conforme orientação (SCHREY & TRAUTVETTER, 1998; WARE, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

As avermectinas e milbemicinas são embaladas em unidades de dose mensal de acordo com o de peso corporal. Os fármacos disponíveis para administração mensal oral incluem ivermectinas (6-12 µg/kg; Heartgard®/Cardomec® Merial), associação de ivermectina e pirantel (6-12 µg/kg de ivermectina, 5 mg/kg de pirantel; Heartgard Plus®/Cardomec Plus®, Merial), oxima melbimicina (0,5-1 µg/kg; Interceptor®, Novartis Saúde Animal) e moxidectina (3 µg/kg; Pro-Heart®, Fort Dodge Saúde Animal) (WARE, 2010; MERIAL, 2011a.; MERIAL, 2011b). Algumas dessas formulações são aromatizadas e mastigáveis,

sendo mais aceitas pelos animais e facilitando a administração pelos proprietários (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012).

A ivermectina (Heartgard®/Cardomec®, Merial) é encontrada na forma de tabletes mastigáveis. Possui ação contra estágios tissulares de *D. immitis* até 30 dias após a infecção, impedindo seu desenvolvimento em vermes adultos. Possui ampla margem de segurança na dose recomendada, incluindo filhotes com idade superior a seis semanas. Também demonstrou ser segura para Collies quando administradas doses até 10 vezes superiores à recomendada pelo fabricante. Deve ser administrada mensalmente conforme a estação de transmissão ou, conforme recomendado pela *American Heartworm Society* (2012) durante os 12 meses do ano (MERIAL, 2011a).

Uma formulação combinando ivermectina/pirantel (Heartgard Plus®/ Cardomec Plus®, Merial) também está disponível, possuindo ação adicional contra ascarídeos (*Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*) e ancilóstomas (*Ancylostoma caninum*, *A. braziliense* e *Uncinaria stenocephala*) (GENCHI et al., 2007; MERIAL, 2011b). Este medicamento possui diversas vantagens: é facilmente aceito pelos animais por ser feito de carne e possuir sabor agradável, sua administração é muito simples de ser realizada e só é necessária a administração uma vez por mês; possui uma ampla margem de segurança para cães de todas as raças (incluindo Collies) e tamanhos quando utilizado conforme recomendações do fabricante; também pode ser utilizado em filhotes com idade superior a seis semanas, fêmeas prenhes e em cães machos e fêmeas em período reprodutivo (MERIAL, 2011b). Um estudo recente realizado por Blagburn e colaboradores (2011) demonstrou que esta formulação possui eficácia superior a 95% após um único tratamento 30 dias pós-infecção. A ivermectina possui um efeito residual de dois meses, podendo ser de até três meses após administração contínua durante 12 meses. Entretanto, este fato não justifica mudanças no período de administração do medicamento, que deve ser mensal conforme indicação do fabricante (HOCK & STRICKLAND, 2008; BOWMAN & ATKINS, 2009).

A oxima milbemicina (Interceptor®, Novartis Saúde Animal) demonstrou possuir eficácia de 95,4% quando administrada uma única vez 30 dias pós-infecção (BLAGBURN et al., 2011). É efetivo contra ácaros e estágios adultos de nematódeos, assim como contra larvas de *D. immitis*. Este fármaco também age aumentando a permeabilidade da membrana do parasita a íons cloreto, levando a hiperpolarização da membrana muscular, paralisia e morte do parasita; é bem tolerado por cães de todas as idades e raças (incluindo Collies) e animais em período reprodutivo (NOVARTIS ANIMAL HEALTH, 2012). Também oferece proteção

contra diversos outros parasitas (*Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Trichuris vulpis*, *Angiostrongylus vasorum*, *Crenosoma vulpis*) e ácaros (*Demodex canis*, *Sarcoptes*, *Pneumonyssoides caninum*). Deve ser administrado mensalmente conforme a estação de transmissão ou, conforme recomendado pela *American Heartworm Society* (2012) durante os 12 meses do ano.

A selamectina (6 a 12mg/kg; Revolution®, Pfizer Saúde Animal), de administração tópica mensal, demonstrou possuir 100% de eficácia em cães após administração tópica única, na dose de 3 ou 6 mg/kg, 30 a 45 dias após a inoculação do estágio infectante (L3) de *D. immitis* (CLEMENCE et al., 2000). Pode ser usado em animais com idade superior a seis semanas de idade. A administração tópica pode ser útil em casos de problemas na administração de fármacos orais. Além de prevenir a ocorrência da dirofilariose, a selamectina é indicada na prevenção e controle de infestações por pulgas (*Ctenocephalides sp*), controle de dermatite alérgica por picadas de pulga (DAPP) e tratamento e controle de sarna otodécica (*Otodectes cynotis*) em cães e gatos; a selamectina também pode ser utilizada no tratamento e controle de vermes intestinais (*Ancylostoma tubaeforme*, *Toxocara cati*) em gatos, vermes intestinais (*Toxocara canis*) e sarna sacóptica (*Sarcoptes scabiei*) em cães e para o controle de carrapatos (*Rhipicephalus sanguineus* e *Dermacentor variabilis*) em cães. Outra vantagem da selamectina é que ela é segura quando administrada a animais já infectados com dirofilárias adultas (GENCHI et al., 2007; PFIZER SAÚDE ANIMAL, 2012).

A moxidectina (ProHeart 6®, Fort Dodge Saúde Animal) é um medicamento injetável, devendo ser administrado apenas pelo veterinário. Sua apresentação em microesferas lipídicas libera o composto ativo de maneira gradual (*slow-release formulation*, SR), podendo ser administrado a cada seis meses. Uma formulação injetável SR de moxidectina para administração anual está disponível na Austrália e na Itália. Pode ser utilizada apenas em animais com idade superior a seis meses, sendo contra-indicada para animais em crescimento (GENCHI et al., 2007). Além de ser efetiva como medicamento profilático para dirofilariose, é indicada no combate a infecções por *Ancylostoma caninum* e *Uncinaria stenocephala*. A moxidectina é contra-indicada para pacientes doentes, debilitados ou desnutridos. Cuidados devem ser tomados ao administrá-la a pacientes com histórico de doenças alérgicas (alergia alimentar, atopia, DAPP) ou reações vacinais (FORT DODGE ANIMAL HEALTH, 2011). O fabricante também recomenda precaução ao administrar o medicamento simultaneamente a vacinações. Reações adversas, incluindo choque anafilático, podem ocorrer nestes casos. A saúde geral do paciente deve ser investigada, antes do início do uso da moxidectina, através

de histórico e exame físico completos. Os animais também devem ser testados para detecção de antígenos e microfilárias. Este fármaco não possui ação adulticida e, apesar da microfilaremia diminuir após o início do tratamento, ele não elimina completamente a microfilaremia (FORT DODGE ANIMAL HEALTH, 2011).

Genchi et al. (2002) avaliaram a eficácia da moxidectina em 324 cães provenientes de áreas endêmicas do norte e região central da Itália. Do total de animais tratados, 243 receberam a formulação injetável SR de moxidectina com intervalo de seis meses e 81 animais (controle positivo) receberam doses mensais de moxidectina em forma de tabletes, durante cinco meses. Todos os cães tratados com a formulação injetável SR foram negativos para detecção de antígenos e microfilárias após seis, sete, 11 e 19 meses após a administração da primeira injeção, comprovando a eficácia deste medicamento na prevenção da dirofilariose. Neste estudo, não foram observadas reações graves decorrentes da administração do medicamento, o que demonstra que seu uso é seguro em cães com idade superior a seis meses.

Uma medicação tópica de administração mensal associando moxidectina (2,5 mg/kg) ao inseticida imidacloprid (10 mg/kg) (Advantage Multi®, Bayer HealthCare) também está disponível para a prevenção de infecção por *D. immitis*. Este medicamento também combate parasitas intestinais (*Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Toxocara canis*, *Toxocaris leonina*, *Trichuris vulpis*) e pode ser utilizado em casos de infestações por pulgas (*Ctenocephalides felis*). Pode ser administrado com segurança a animais com mais de sete semanas de idade com peso superior a 1,36 kg (3 libras) (BAYER HEALTHCARE, 2009). Em estudo realizado por Blagburn e colaboradores (2011), este medicamento apresentou eficácia de 100% contra uma estirpe de *D. immitis* possivelmente resistente a doses usuais de tratamento preventivo com uso de ivermectina. Schaper et al. (2007) demonstraram que este fármaco possui eficiência de 100% contra infecções artificiais por *D. immitis* em furões após uma única administração na dose de 0.4 ml, 30 dias pós infecção. Neste estudo não foram observadas reações adversas relacionadas à administração do medicamento.

A falta de colaboração do proprietário é a principal barreira para o sucesso da prevenção da dirofilariose. Outro fator que contribui para o insucesso do tratamento profilático é o fato de veterinários não perguntarem aos proprietários se eles administram medicações profiláticas conforme indicado. A orientação por parte do veterinário é a chave para que o proprietário entenda a importância da administração da medicação profilática e realize-a corretamente. Vantagens da profilaxia em relação ao tratamento devem ser expostas,

assim como o fato desses medicamentos serem efetivos no combate de outras doenças parasitárias; estas informações importantes podem motivar o proprietário a seguir as recomendações do veterinário (SHEARER, 2011).

Caso deseje-se trocar o medicamento profilático utilizado o animal deve ser testado em três intervalos: (1) antes da administração do novo produto para avaliar se o animal possui ou não a doença; (2) quatro meses após o início da utilização do novo produto para avaliar a eficácia do medicamento utilizado anteriormente; (3) nove meses após a troca de medicação para certificar-se que o novo medicamento está sendo efetivo (HOCK & STRICKLAND, 2008). Sempre testar animais seis meses após o início do tratamento profilático. Testes anuais para detecção de antígenos são recomendados, uma vez que as lactonas macrocíclicas podem eliminar a microfilaremia, podendo resultar em falsos negativos em testes de detecção de microfilárias (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2011).

A escolha do medicamento adequado varia conforme as necessidades dos animais e dos proprietários (Tabela 6). Medicações de administração oral podem ser mais práticas no tratamento de animais silvestres, uma vez que a administração de uma medicação tópica implicaria na necessidade de anestesia do animal (LAN et al., 2012). Medicações tópicas podem ser uma opção prática para animais que não aceitem as formulações orais em tabletes mastigáveis. O preço também pode ser um fator a ser considerado pelo proprietário no momento da escolha da medicação profilática (Tabela 7).

Tabela 6 - Fármacos utilizados na prevenção da dirofilariose em cães e gatos. Fonte: Adaptado de Genchi et al., 2007.

	Apresentação	Espécies	Dose	Indicação	Idade mínima para uso
IVM	Tabletes/Mastigáveis	Cães	6 µ/kg	Di/ Dr	6 semanas
	Mastigáveis	Gatos	24 µ/kg	Di, At, Ab	6 semanas
IVM/PIR	Mastigáveis	Cães	6 µ/kg	Di, Dr, Tc, Tl, Ac, Us	6 semanas
OM	Tabletes aromatizados	Cães	0,5 µ/kg	Di, Tc, Tl, Ac, Tv	2 semanas ou 0,5 kg
MBO/PZQ	Tabletes	Cães	0,5 µ/kg	Di, Tc, Tl, Ac, Tv, Dc, Tae, Eg, Ms	6 semanas
		Gatos	2mg/kg	Di, Tct, At, Dc, Tae, Em	6 semanas
MBO	Tabletes	Cães	0.5 µ/kg	Di, Tc, Ac, Tv, Cf	2 semanas
MOX	Tabletes	Cães	3 µ/kg	Di, Dr	6 semanas
	Injetável		0,17mg/kg	Di, Dr, Ac	Adultos
SLM	Tópica	Cães	6 mg/kg	Di, Dr, Tc, Cf, Ss, Oc, Trc	6 semanas
		Gatos	6 mg/kg	Di, Tct, At, Cf, Oc, Fs	6 semanas

IVM: Ivermectina; PIR: Pirantel; OM: Oxima Milbemicina; MBO: Milbemicina Oxima; PZQ: Praziquantel; MOX: Moxidectina; SLM: Selamectina. Di: *Dirofilaria immitis*; Dr: *D. repens*; Ac: *Ancylostoma caninum*; At: *A. tubaeforme*; Ab: *A. braziliense*; Tc: *Toxocara canis*; Tct: *T. cati*; Us: *Uncinaria stenocephala*; Tv: *Trichuris vulpis*; Dc: *Dipylidium caninum*; Ms: *Mesocestoides sp*; Tae: *Taenia spp*; Eg: *Echinococcus granulosus*; Em: *Echinococcus multilocularis*; Cf: *Ctenocephalides felis*; Trc: *Trichodectes canis*; Fs: *Felicola subrostrata*; Oc: *Octodectes cyanotis*; Ss: *Sarcoptes scabiei*. Obs: Todos os fármacos citados são de administração mensal, com exceção da moxidectina injetável.

Tabela 7 - Preços de diferentes produtos disponíveis no mercado para a prevenção da dirofilariose.

PRODUTO	PESO DO ANIMAL / PREÇO EM REAIS (R\$)				
	≤11 kg	12 a 22 kg	23 a 45 kg		
Cardomec Plus® , Merial (com 6 tabletes)	R\$ 71,40	R\$ 98,40	RS 150,00		
	≤10kg	23 a 45 kg	10 a 25 kg	46 a 68 kg	
ProHeart ® , Fort Dodge (6 tabletes)	R\$ 43,81	R\$ 58,83	R\$ 44,87	R\$ 66,53	
	≤4kg	4 a 10 kg	10 a 25 kg	25 a 40kg	
Advantage Multi ® , Bayer HealthCare (6 tabletes)	R\$ 43,75	R\$ 42,37	R\$ 44,82	RS 49,81	
	≤ 4 kg	4 a 11 kg	12 a 22 kg	23 a 45 kg	
Interceptor ® , Novartis (6 tabletes)	R\$ 65,42	R\$ 73,02	R\$ 88,08	R\$ 108,23	
	≤2,5kg	2,6 a 5 kg	5,1 a 10 kg	10,1 a 20 kg	20,1 a 40 kg
Revolution® , Pfizer (aplicação única)	R\$ 38,50	R\$ 34,00	R\$ 34,00	R\$ 40,00	R\$ 59,40

Obs: preços de medicamentos para cães; preços consultados em sites de vendas na internet; menos preço encontrado para cada produto em 3 sites diferentes. Fonte: arquivo pessoal, 2012.

9. Dirofilariose Felina

Os cães são os hospedeiros definitivos preferenciais da *D. immitis*, mas felinos podem ser ocasionalmente infectados. A dirofilariose felina pode atingir gatos de qualquer idade e a imunossupressão não é um pré-requisito para a ocorrência da infecção. Considera-se que a prevalência desta doença em felinos varia entre cinco a 10% da prevalência de cães infectados em uma dada área. Este valor, entretanto, pode estar subestimado devido ao fato de que muitos gatos são assintomáticos ou apresentam sinais clínicos inespecíficos, e em decorrência do diagnóstico ser, muitas vezes, inconclusivo. Além disso, muitos animais apresentam cura espontânea ou morrem sem serem diagnosticados (LISTER & ATWELL, 2008; BUZHARDT et al., 2008).

A dirofilariose é potencialmente mais grave em felinos do que em cães. Morte súbita sem sinais de doença preexistente pode ocorrer nesses animais. O diagnóstico é desafiador e não existe tratamento aduicida aprovado para uso em gatos (BUZHARDT et al., 2008).

A apresentação clínica da dirofilariose felina difere enormemente em comparação aos hospedeiros caninos e isso se deve a relações de adaptação hospedeiro-parasita existentes entre gatos e a *D. immitis*. Apesar de serem susceptíveis, felinos são mais resistentes à infecção que cães. Esta resistência faz com que a infecção possua características distintas no hospedeiro felino como: (1) gatos albergam poucos vermes adultos (entre um a oito, com uma média de dois a quatro vermes adultos por animal), (2) poucos vermes conseguem se desenvolver nesses animais após inoculação experimental de larvas em estágio infectante (L3), (3) o período pré-patente é mais longo nesses animais (entre sete e oito meses), (4) a microfilaremia é rara ou baixa e de curta duração e (5) vermes adultos sobrevivem por um curto período de tempo em seu organismo (dois a três anos) (VENCO, 2007b; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Em felinos a dirofilariose pode ser dividida em duas fases. A primeira fase consiste na chegada de vermes imaturos nas artérias pulmonares caudais; a presença e a morte da maioria destes vermes causam uma reação inflamatória vascular e parenquimal aguda local e o surgimento de sinais clínicos como tosse ou dispnéia (64%) e vômito intermitente (38%), sem relação com causas gastrintestinais. Aproximadamente 28% dos gatos podem ser assintomáticos nesta fase e acredita-se que isto pode ser devido ao estilo de vida sedentário dos felinos, já que o exercício influencia diretamente a gravidade da doença em cães. Nesta fase, sinais radiográficos como padrão pulmonar broncointersticial e falso aumento do

diâmetro da artéria pulmonar lobar caudal (devido a sombras criadas pela presença de infiltrados inflamatórios) podem estar presentes. Esses sinais podem levar a suspeita da ocorrência de processos alérgicos, bronquite ou asma e, como a administração de corticóides melhora os sinais radiográficos, erros de diagnóstico são comuns (NELSON et al., 2008; LEE & ATKINS, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b). O surgimento de sinais clínicos e radiográficos nesta fase evidencia a ocorrência de doença pulmonar secundária a presença de vermes imaturos e não devido à morte de vermes adultos como no caso de cães e estes sinais constituem uma síndrome atualmente conhecida como doença respiratória associada à dirofilariose (*heartworm-associated respiratory disease* – HARD) em felinos (BLAGBURN & DILLON, 2007). Sinais associados a esta fase aguda costumam regredir após a maturação dos vermes, mas lesões pulmonares podem persistir até mesmo em animais que apresentem cura espontânea (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Uma vez que a doença pulmonar está estabelecida ocorre supressão da resposta imune pelos parasitas que permaneceram vivos após a primeira fase, o que justifica o fato de muitos animais tolerarem bem a infecção e não apresentarem sinais clínicos evidentes de doença. A segunda fase da doença inicia com a morte de parasitas adultos, o que resulta em inflamação pulmonar e tromboembolismo, seguido de lesão pulmonar aguda e morte. Esta reação pulmonar aguda grave pode ocorrer até mesmo em casos de morte de um único parasita adulto (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b). Uma terceira fase da doença é citada por Nelson (2008) e consiste no desenvolvimento de doença respiratória crônica, em animais que sobrevivem à segunda fase, devido a lesões pulmonares permanentes. Lee e Atkins (2010) descrevem as principais diferenças entre a fase aguda da doença (HARD) e a fase crônica conforme ilustrado na Tabela 8.

Tabela 8 - Comparação entre Doença Respiratória Associada à Dirofilariose (HARD) e dirofilariose crônica em felinos. Fonte: Lee e Atkins, 2010.

	HARD	Dirofilariose crônica
Surgimento dos sinais clínicos	3 meses pós-infecção.	7 meses pós infecção.
Causa	Chegada e morte de parasitas imaturos nas artérias pulmonares.	Resposta pulmonar vascular e parenquimal, e cardíaca à presença, morte e deterioração de parasitas adultos.
Sinais Clínicos	Dispnéia, tosse, espirros.	Dispnéia, tosse, hemoptise, colapso, vômitos, sinais neurológicos, insuficiência cardíaca, morte súbita.
Resultados de testes sorológicos		
Detecção de antígenos	Negativo	Positivo ou negativo
Detecção de anticorpos	Geralmente positivo	Geralmente positivo
Microfilaremia	Ausente	Ocasionalmente presente
Achados radiográficos	Padrão broncointersticial	Padrão broncointersticial variável, artéria pulmonar dilatada, hiperinflação pulmonar, efusão pleural ou consolidação pulmonar (menos frequentes).
Achados no ecocardiograma	Não visualização de parasitas	Parasitas comumente visualizados na artéria pulmonar ou átrio ou ventrículo direito, hipertensão pulmonar pode estar presente.

A dirofilariose felina é uma doença dinâmica, sendo sua apresentação clínica muito variável entre indivíduos e nas diferentes fases da doença. Em um estudo realizado por Dillon et al. (2000), de 215 gatos suspeitos de dirofilariose 28% apresentavam dispnéia, 31% tosse, 24% vômitos e 20% apresentavam tosse e vômitos associados. Alguns animais podem apresentar cura espontânea sem jamais exibirem sinais clínicos. Contrariamente, outros

animais podem apresentar sinais agudos e graves ou morte súbita. Segundo Evans e colaboradores (2000), morte súbita pode ocorrer em até 47% dos gatos com dirofilariose.

Em um estudo realizado por Venco et al. (2008), no qual foram acompanhados 34 felinos assintomáticos infectados naturalmente com *D. immitis*, houve cura espontânea em 82,4% dos animais sendo que 21% desses permaneceram assintomáticos durante todo o estudo; sete gatos (20,6%) eventualmente apresentaram sinais clínicos e recuperaram-se, enquanto seis (17,6%) vieram a óbito; os sinais clínicos mais comumente observados também foram dispnéia e vômito (Tabela 9). Taquipnéia persistente também pode estar presente em casos de doença respiratória crônica. A presença de parasitas na junção atrioventricular direita pode levar ao surgimento de sopro sistólico, uma vez que os vermes interferem na função da válvula tricúspide. Os sinais neurológicos podem ser evidentes em animais com migrações aberrantes; já insuficiência cardíaca direita e síndrome da veia cava ocorrem raramente em gatos. Outros sinais clínicos incomuns são ascite, hidrotórax, quilotórax, pneumotórax e síncope (LEE & ATKINS, 2010; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Tabela 9 - Achados clínicos em gatos diagnosticados com dirofilariose ($n=34$).

Fonte: Adaptado de Venco et al., 2008.

Sinais Clínicos	Número de felinos
Dispnéia	7
Vômitos	3
Morte súbita	2
Síncope	1
Síndrome da veia cava	1
Efusão Pleural (quilotórax)	1

Estas características peculiares da dirofilariose felina fazem com que o diagnóstico seja um grande desafio para o médico veterinário. Testes diagnósticos considerados altamente específicos para dirofilariose muitas vezes são inconclusivos ou resultam em falsos negativos. O diagnóstico da dirofilariose em felinos deve ser baseado na combinação de diferentes métodos diagnósticos. Além disso, a repetição destes testes pode ser necessária em diferentes momentos para confirmar a suspeita de infecção (NELSON, 2008b; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Microfilárias são dificilmente detectadas em felinos. Em um estudo realizado por Kramer e Genchi (2002), apenas 4% de gatos positivos para o teste de detecção de antígenos apresentavam microfilaremia; este valor caiu para 3% em gatos positivos no teste de detecção de anticorpos. Para que um animal apresente microfilaremia ele deve possuir ao menos uma fêmea e um macho adultos em seu organismo. Como estes animais albergam poucos vermes adultos, a infecção geralmente se dá por vermes de um único sexo. Conseqüentemente, felinos raramente apresentam microfilaremia e, quando presentes, as microfilárias permanecem na circulação por apenas um a dois meses e são então eliminadas pelo sistema imunológico do gato, o qual também suprime a embriogênese. A realização de testes de concentração (Teste de Knott modificado ou teste de filtração) aumenta as chances de serem encontradas microfilárias circulantes em felinos (NELSON, 2008b; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Testes para detecção de antígenos também não possuem o mesmo valor diagnóstico em gatos com suspeita de dirofilariose. Devido a sua baixa carga parasitária, felinos podem não apresentar fêmeas maduras em seus organismos e resultarem em falsos negativos. O surgimento de sinais clínicos em gatos geralmente ocorre devido à presença de vermes imaturos nas artérias pulmonares, antes do desenvolvimento de vermes maduros. Nestes casos, testes para detecção de antígenos também resultarão negativos. Portanto, testes de antígenos negativos não são suficientes para excluir a infecção por *D. immitis* em felinos (VENCO, 2007b; SNYDER et al., 2000). Resultados positivos quase sempre indicam a presença de infecção, em virtude da baixa taxa de falsos positivos em testes de detecção de antígenos (LITSTER & ATWELL, 2008). Levy e colaboradores (2007) relataram especificidade de 78 a 99% e sensibilidade de 68 a 86% deste teste em felinos com infecções naturais por *D. immitis*.

Testes ELISA para detecção de anticorpos eram anteriormente utilizados em cães para detectar anticorpos contra vermes adultos de *D. immitis*, mas caíram em desuso devido a sua baixa especificidade. Uma das razões para a baixa especificidade deste teste em cães é a ocorrência de reatividade cruzada com outros parasitas. Contrariamente, a ocorrência de reações cruzadas com parasitas gastrintestinais é extremamente rara em felinos com dirofilariose. Atualmente existem testes ELISA para detecção de anticorpos contra *D. immitis* especialmente projetados para felinos, os quais são utilizados na triagem de animais suspeitos de infecção por este parasita (SNYDER et al., 2000). Resultados positivos significam que o animal foi exposto ao parasita e que este se desenvolveu pelo menos até o quarto estágio

larval (L4), indicando que o animal pode possuir parasitas em seu organismo (imaturas e/ou maduras), pode ter ou vir a desenvolver doença respiratória associada à dirofilariose (HARD) e que há risco de uma futura infecção. Resultados positivos não confirmam a presença de parasitas adultos, apesar da maioria dos gatos que albergam vermes adultos resultarem positivos para este teste. Os animais que apresentam cura espontânea podem produzir anticorpos específicos sem que tenha havido o desenvolvimento de quaisquer vermes adultos (KRAMER & GENCHI, 2002; LEE & ATKINS, 2010). Adicionalmente, resultados positivos não significam que a infecção ainda está presente no animal, indicam apenas que a infecção ocorreu em certo momento (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012). Resultados negativos diminuem a suspeita de infecção, mas não são suficientes para excluir a doença em virtude de muitos gatos não apresentarem níveis detectáveis de anticorpos quando albergam apenas vermes imaturos em seu organismo. O tempo necessário para um gato resultar negativo em testes de detecção de anticorpos após eliminar a infecção é desconhecido. A especificidade de testes de anticorpos em felinos com infecções naturais por *D. immitis* varia entre 78 a 99% e a sensibilidade varia entre 32 a 90% (SNYDER et al., 2000; LEE & ATKINS, 2010; VENCO et al., 2011).

Os testes sorológicos são indispensáveis para determinar a prevalência da infecção em uma determinada área e permitem avaliar a necessidade da profilaxia em felinos, como também são essenciais para auxiliarem no diagnóstico quando radiografias torácicas não revelam alterações ou não podem ser realizadas, ou quando outros testes diagnósticos, como ecocardiografia e angiografia, não estão disponíveis (SNYDER et al., 2000). Um estudo recente realizado por Berdoulay e colaboradores (2004) demonstrou que 79,3% a 86,2% de gatos com dirofilariose confirmada através de necrópsia resultaram positivos para testes de antígenos; a maioria dos gatos que resultaram antígeno-negativos albergava apenas um parasita macho. Neste estudo, testes de anticorpos detectaram 62,1% a 72,4% de gatos infectados e teve uma maior ocorrência de falsos-positivos (1,4% a 19,1%) em comparação a testes de detecção de antígenos (0,3% a 2,0%). A combinação de ambos os testes apresentou maior sensibilidade em comparação ao uso de cada teste isoladamente, confirmando a necessidade da utilização de diferentes métodos para o diagnóstico de dirofilariose em felinos.

As radiografias torácicas são ferramentas úteis no diagnóstico da dirofilariose em felinos, independente dos resultados dos testes sorológicos (VENCO et al., 2007b; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b). Radiografias torácicas podem evidenciar sinais sugestivos de dirofilariose, além de permitirem avaliar a gravidade da doença, sua progressão

ou regressão. Contudo, resultados de radiografias torácicas devem ser interpretados com cautela em felinos, visto que alterações podem estar ausentes em gatos mesmo na presença de infecção ou serem transitórias e extremamente variáveis nestes animais (VENCO et al., 2008b). Os principais achados radiográficos sugestivos de dirofilariose em gatos incluem dilatação e tortuosidade de artérias pulmonares periféricas, especialmente do lado direito em incidência dorsoventral (DV) e ventrodorsal (VD), cardiomegalia e dilatação ventricular direita, e alterações parenquimatosas pulmonares irregulares focais ou difusas. Achados radiográficos são menos consistentes em felinos em comparação a cães (LITSTER & ATWELL, 2008).

Venco e colaboradores (2008b) analisaram radiografias torácicas de 34 felinos diagnosticados com dirofilariose. No início do estudo, todos os animais apresentavam radiografias normais, sendo que alterações surgiram em avaliações posteriores em 11 gatos. Os principais achados radiográficos relatados neste estudo foram padrão intersticial e parenquimal focal ($n=4$) e difuso ($n=4$). Anormalidades vasculares ($n=2$) e efusão pleural ($n=1$) foram menos frequentes. A silhueta cardíaca de animais infectados demonstrou ser menor em relação a animais controles no início do estudo e avaliações posteriores demonstraram um aumento da silhueta cardíaca em 28 animais. Estes resultados confirmam a necessidade da avaliação periódica de felinos com dirofilariose.

Brawner et al. (2000) também encontraram mudanças consideráveis em radiografias torácicas de animais em diferentes avaliações no decorrer do estudo. As alterações radiográficas indicativas de dirofilariose foram encontradas em gatos negativos para testes sorológicos, sugerindo que alterações podem estar presentes antes que níveis de antígenos ou anticorpos detectáveis sejam atingidos. Dois gatos anteriormente negativos para testes sorológicos resultaram positivos em testes de detecção de antígenos subsequentes, indicando que alterações radiográficas nem sempre possuem relação direta com resultados de testes de detecção de antígenos ou anticorpos (BRAWNER et al., 2000). Estes resultados reforçam a importância da utilização de diferentes métodos diagnósticos em conjunto no diagnóstico da dirofilariose em felinos, assim como a necessidade de repetir estes testes várias vezes no decorrer da avaliação do paciente.

O ecocardiograma pode possibilitar a visualização de parasitas adultos na artéria pulmonar, veia cava caudal ou no lado direito do coração em felinos. Os corpos dos parasitas são extremamente ecogênicos, aparecendo como pequenas estruturas lineares segmentadas e paralelas nestas regiões. A sensibilidade deste teste está diretamente relacionada com a

experiência do ultrassonografista. Falsos positivos podem ocorrer na presença de linhas paralelas similares a presença de parasitas na artéria pulmonar e sua causa ainda não foi elucidada. Acredita-se que estas linhas sejam reflexões sonoras das paredes da artéria pulmonar (LITSTER & ATWELL, 2008; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b). Determinar a carga parasitária através de ecocardiograma é extremamente difícil em virtude de o exame criar diferentes cortes e segmentos do parasita, podendo levar a uma superestimação da carga parasitária (ATKINS et al., 2008; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Em casos de óbito em animais suspeitos de possuir a doença ou em casos de morte súbita sem causa aparente é indicada a realização de necrópsia. É necessário examinar minuciosamente a veia cava, coração direito e artérias pulmonares. Como felinos albergam poucos vermes adultos deve-se investigar a presença de apenas um ou dois vermes ou a existência de parasitas imaturos, mortos ou fragmentados. Caso haja queixa de sinais neurológicos, é indicado o exame do cérebro e medula espinhal; parasitas podem ser encontrados em outros locais e migrações aberrantes são mais comuns em gatos do que em cães (LITSTER & ATWELL, 2008; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Nenhum dos testes citados anteriormente deve ser utilizado como único método diagnóstico em felinos. Uma combinação dos diferentes métodos diagnósticos disponíveis (Figura 12), assim como a realização destes repetidas vezes em diferentes momentos, aumenta a sensibilidade destes testes e a taxa de sucesso no diagnóstico correto da dirofilariose em felinos. A interpretação de resultados de testes diagnósticos deve ser feita com cautela (Tabela 10). A dirofilariose felina deve estar na lista de diagnósticos diferenciais em casos de gatos que apresentem sinais de doença respiratória e vômito crônico não relacionado a causas gastrintestinais ou morte súbita sem causa aparente (ROBERTSON-PLOUCH et al., 2000; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

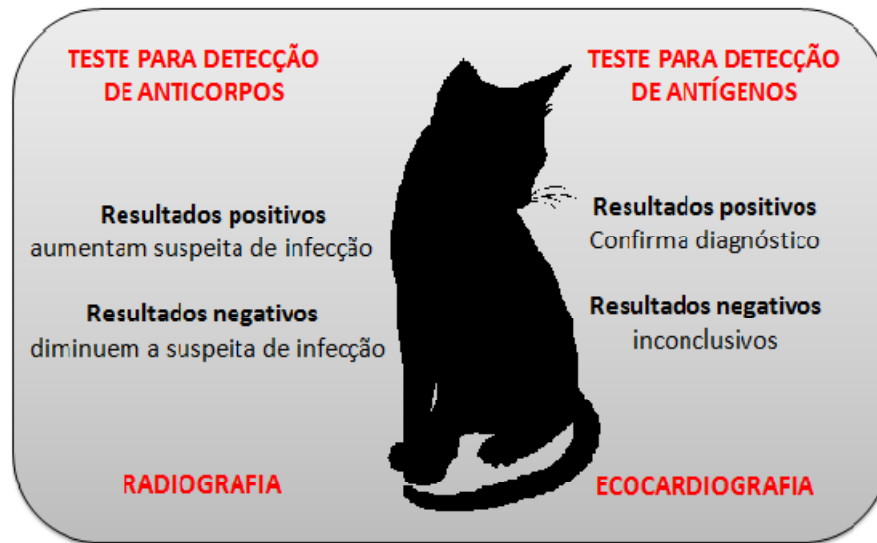


Figura 12: Sumário de testes diagnóstico para dirofilariose felina e sua interpretação. Fonte: Adaptado de American Heartworm Society, 2012b.

O tratamento da dirofilariose em felinos é igualmente complexo, em virtude de não existirem medicamentos adulticidas aprovados para uso em gatos. A utilização de adulticidas em gatos representa um alto risco da ocorrência de tromboembolismo pulmonar, necrose e morte. Além da toxicidade, adulticidas possuem baixa eficácia em felinos. A segurança e eficácia da melarsonina em felinos estão sendo atualmente investigadas, mas resultados preliminares indicam que sua eficácia contra vermes adultos é de apenas 36% nesses animais. Por estas razões, o tratamento da dirofilariose em felinos é baseado em tratamentos de suporte de acordo com a apresentação dos sinais clínicos (LITSTER & ATWELL, 2008). Animais assintomáticos não devem ser tratados. A *American Heartworm Society* (2012b) recomenda aguardar que ocorra cura espontânea nesses animais, com avaliações periódicas a cada 6 a 12 meses e, em cada avaliação, é recomendado repetir testes de detecção de antígenos e anticorpos e radiografias torácicas. Animais que apresentem regressão de sinais radiográficos e resultem negativos para testes sorológicos anteriormente positivos normalmente são considerados fora de risco.

A prednisona é atualmente utilizada como tratamento de suporte em animais com sinais respiratórios de dirofilariose ou que apresentem sinais radiográficos de doença pulmonar (ATKINS, 2005). A dose inicial recomendada é de 2 mg/kg/dia, a qual deve ser reduzida gradualmente e interrompida após um período de quatro semanas. Em casos de recorrência ou persistência de sintomas, prednisona na dose efetiva mais baixa e em dias alternados pode ser

administrada indefinidamente. A eficácia do tratamento de suporte deve ser baseada na regressão de sinais clínicos e/ou sinais radiográficos. Mesmo após instituído tratamento de suporte, morte súbita pode ocorrer (LITSTER & ATWELL, 2008; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Gatos que apresentem dificuldade respiratória aguda devem ser tratados rapidamente com oxigênio, glicocorticóides (dexametasona na dose de 1-2 mg/kg por IM ou IV; prednisolona na dose de 50 a 100mg/gato IV), broncodilatadores (aminofilina na dose de 6,6 mg/kg IV) e soluções eletrolíticas balanceadas. Diuréticos e antiinflamatórios não esteroidais são contraindicados (ATKINS, 2005; NELSON, 2008b; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Existem relatos de redução de 65% da carga parasitárias em felinos tratados com ivermectina na dose de 24 µg/kg mensalmente durante um período de 24 meses. A carga parasitária, entretanto, não é o único problema relevante no caso do tratamento adulticida em felinos, mas também o alto risco da ocorrência de choque anafilático devido a morte de vermes adultos nesses animais. Este risco também existe em animais tratados com ivermectina. Atualmente não existem tratamentos adulticidas que aumentem, comprovadamente, a expectativa de vida em felinos que alberguem parasitas adultos de *D. immitis* (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Tabela 10 - Interpretação de métodos diagnósticos utilizados para diagnóstico de dirofilariose felina. Fonte: Adaptado de *American Heartworm Society*, 2012b.

Teste	Breve descrição	Resultado	Interpretação	Limitações
Teste para detecção de anticorpos	Detecta anticorpos produzidos pelo hospedeiro em resposta a presença de larvas de <i>D. immitis</i> . É capaz de detectar infecções a partir de 8 semanas pós-infecção	Negativo	Reduz suspeita de ocorrência de infecção.	A presença de anticorpos confirma a que houve a infecção, mas não confirma que a doença ainda está em curso e nem que haja presença de parasitas adultos
		Positivo	Aumenta suspeita de infecção; mais de 50% dos gatos terão doença arterial pulmonar	
Teste para detecção de antígenos	Detecta antígenos produzidos por fêmeas maduras ou por machos (>5) ou fêmeas que tenham morrido	Negativo	Reduz suspeita de infecção	Não detecta infecções com vermes imaturos ou com apenas parasitas machos
		Positivo	Confirma o diagnóstico	
Radiografia torácica	Detecta alterações sugestivas de dirofilariose como: dilatação e tortuosidade de artérias pulmonares, padrão parenquimal e intersticial pulmonar focal ou difuso	Normal	Reduz suspeita de infecção	Sinais radiográficos são subjetivos e dependem da interpretação do clínico; sinais podem estar ausentes e são muito variáveis e inespecíficos
		Sinais consistentes com dirofilariose	Dilatação arterial é um forte indício da ocorrência da doença	
Ecocardiograma	Detecta parede de parasitas imaturos ou maduros presentes na árvore arterial pulmonar por esta ser ecogênica.	Não visualização de parasitas	Sem influência na suspeita de infecção	A experiência do ultrassonografista influencia a acurácia do teste
		Visualização de parasitas	Confirma o diagnóstico	

A remoção cirúrgica pode ser uma opção benéfica em gatos quando a visualização de parasitas adultos é confirmada através do ecocardiograma. A retirada de parasitas cirurgicamente é indicada em animais com alta carga parasitária ou que estejam em condição clínica crítica. A intervenção cirúrgica é especialmente indicada para gatos que desenvolvam síndrome da veia cava. Cuidado deve ser tomado para que os parasitas sejam removidos intactos, pois fragmentos de parasitas podem causar colapso circulatório e morte nesses animais (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Todos os animais diagnosticados com a infecção devem receber medicações profiláticas para evitar a reinfecção. O risco da ocorrência de choque anafilático associado a administração de medicação profilática em gatos infectados é baixo, em virtude de sua microfilaremia baixa e transitória. Gatos em áreas endêmicas também devem ser incluídos em programas de profilaxia e o proprietário deve ser informado quanto à sua importância. Estudos realizados nos Estados Unidos demonstraram que o risco de infecção por *D. immitis* em gatos pode ser maior que o risco da ocorrência de doenças consideradas importantes em felinos como infecções pelo vírus da leucemia felina (FeLV) e o vírus da imunodeficiência felina (FIV) (Figura 13) (BUZHARDT et al., 2008).

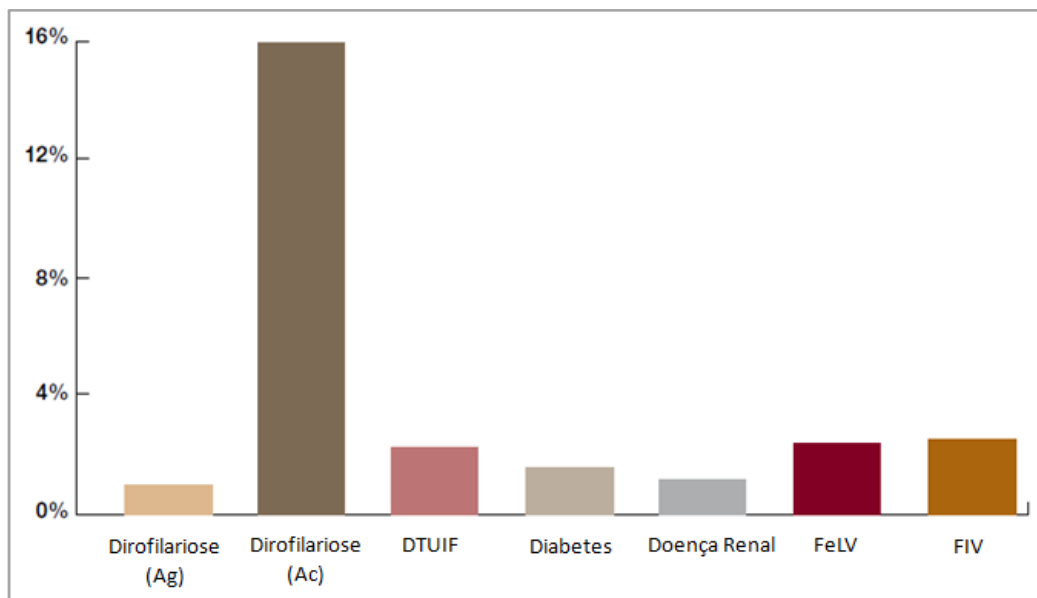


Figura 13 - Risco relativo da ocorrência de diferentes doenças em felinos. Adaptado de Buzhardt et al., 2008.

A profilaxia é a maneira mais prática e segura de evitar a doença. Atualmente existem quatro medicamentos utilizados na profilaxia da dirofilariose felina: ivermectina na forma de tabletes mastigáveis (Heartgard®/Cardomec®, Merial); milbemicina oxima associada ao praziquantel em tabletes (Milbemax®, Novartis) ou associada ao lufenuron (Program Plus®, Novartis), solução tópica de moxidectina associada ao imidacloprid (Advantage Multi® para gatos, Bayer) e solução tópica de selamectina (Revolution®, Pfizer). O tratamento preventivo deve ser instituído um mês antes do início da estação de risco de transmissão da doença e continuado até um mês depois do fim da estação de transmissão. A *American Heartworm Society* (2012) recomenda a profilaxia mensal durante todos os meses do ano para cães e gatos vivendo em áreas endêmicas para a doença. A profilaxia anual possui diversas vantagens: 1) produtos para profilaxia da dirofilariose geralmente estão associados a componentes ativos contra outros parasitas internos ou externos; 2) aumenta a colaboração do proprietário; 3) estes fármacos possuem efeito residual caso uma dose seja esquecida (LISTER & ATWELL, 2008; AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

A medicação profilática deve ser iniciada em gatos a partir de oito semanas de idade e deve ser administrada em todos os felinos vivendo em regiões endêmicas para a doença. As doses recomendadas para os medicamentos profiláticos de uso em felinos são: ivermectina (24 µg/kg VO), milbemicina oxima (2.0 mg/kg, VO), moxidectina (1.0 mg/kg uso tópico) e selamectina (6 mg/kg uso tópico) (AMERICAN HEARTWORM SOCIETY, 2012b).

Genchi et al. (2004) avaliaram a eficácia de tabletes contendo de milbemicina oxima associada ao praziquantel na prevenção do desenvolvimento de parasitas adultos de *D. immitis* em gatos experimentalmente infectados e relataram que este fármaco impediu completamente o estabelecimento da infecção nesses animais. Este medicamento também possui ação contra os parasitas *Toxocara cati*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Dipylidium caninum*, *Taenia spp.*, e *Echinococcus spp.*

Arther e colaboradores (2005) avaliaram a eficácia e segurança do uso do medicamento tópico contendo moxidectina associada ao imidacloprid para a prevenção da dirofilariose, tratamento de infestações por pulgas e tratamento e controle de nematódeos intestinais; neste estudo foi relatada uma eficácia de 100% contra o desenvolvimento de estágios adultos de *D. immitis*, 30 dias após a inoculação de larvas em estágio infectante (L3); uma única aplicação deste medicamento demonstrou ter uma eficácia de 88,4 a 100% no controle de pulgas adultas de *C. felis*, 100% de eficácia contra parasitas adultos de *Toxocara cati*, 91 a 98,3% de eficácia contra adultos imaturos e larvas de quarto estágio de *T. cati*, 98,8% de eficácia contra adultos

de *Ancylostoma* e larvas em terceiro estágio de *A. tubaeforme*. Este fármaco também é eficaz no tratamento da sarna otodécica (*Otodectes cynotis*) e demonstrou ser seguro quando administrado em felinos infectados experimentalmente com *D. immitis* apresentando alta carga parasitária (ARTHER et al., 2003; VENCO et al., 2008b). Sua aplicação tópica é mais prática devido a uma maior dificuldade de administrar medicações orais em gatos em comparação aos cães. O proprietário sempre deve ser informado quanto às vantagens da profilaxia e deve-se enfatizar a ação que estes medicamentos possuem contra outros parasitas. Estas informações são valiosas ao reforçarem a importância da administração da medicação profilática anualmente, podendo contribuir para uma maior colaboração e aceitação do tratamento por parte do proprietário.

A selamectina possui eficácia de 100% contra o desenvolvimento de estágios adultos de *D. immitis* em gatos segundo estudo realizado por McTier e colaboradores (2000). A dose mínima utilizada foi de 3 a 6 mg/kg. A solução tópica de selamectina possui a vantagem de agir contra pulgas. Um estudo demonstrou que a selamectina reduziu em 92,5% a contagem de pulgas em gatos, trinta dias após a administração de uma única dose deste fármaco; este estudo também demonstrou que a selamectina foi benéfica ao reduzir sinais clínicos em cães e gatos diagnosticados com alergia à dermatite alérgica à picada de pulga (DAPP). Este fármaco também é indicado no tratamento e controle da sarna otodécica (*Otodectes cynotis*), tratamento e controle de vermes intestinais (*Toxocara cati*, *Toxascaris leonina* e *Ancylostoma tubaeforme*), tratamento e controle de infestação por piolhos (*Felicola subrostratus*) e proteção da ninhada contra pulgas (*Ctenocephalides* sp) (PFIZER SAÚDE ANIMAL, 2012).

A prevenção da dirofilariose é especialmente importante em felinos, por não existirem medicamentos adulticidas aprovados para uso em gatos e por esta doença ser potencialmente perigosa para estes animais. Em contraste com o grande desafio que o diagnóstico e o tratamento desta doença em felinos representam, a profilaxia é fácil de ser realizada e é extremamente eficaz. Todos os gatos vivendo em áreas endêmicas devem ser incluídos no programa preventivo, até mesmo gatos que vivam exclusivamente em ambientes internos e não tenham acesso à rua (DUNN et al., 2011). Felinos que vivem em ambientes externos ou tem acesso à rua estão em maior risco de contrair a doença, mas estudos demonstraram que animais que vivem em ambientes internos não estão protegidos. Prevalências de 10 a 12% foram encontradas em animais que viviam exclusivamente em ambientes internos, reforçando a necessidade da administração mensal de medicações profiláticas para todos os gatos vivendo em áreas endêmicas. Os proprietários de felinos vivendo nessas áreas devem ser

informados quanto à importância da profilaxia em felinos e das vantagens da administração de medicações profiláticas durante todo o ano (MILLER et al., 1998; KRAMER & GENCHI, 2002).

10. Dirofilariose em Humanos

O gênero *Dirofilaria* possui dois subgêneros: *Dirofilaria* e *Nochtiella*, sendo que ambos são encontrados infectando o homem. Parasitas do gênero *Nochtiella* (*D. repens*, *D. tenuis* e *D. ursi*) são conhecidos por causarem nódulos subcutâneos de 1 a 2 cm de diâmetro em diferentes partes do corpo, os quais são muito dolorosos e causam reação granulomatosa intensa secundária à morte do parasita. A *Dirofilaria immitis*, pertencente ao gênero *Dirofilaria*, é o agente causador da dirofilariose pulmonar humana, além de poder causar nódulos benignos em olhos, tecido subcutâneo, cavidade abdominal, veia cava inferior, coração direito e vesícula urinária (KNAUER, 1998).

O primeiro caso de infecção humana por *D. immitis* foi relatado no Brasil por Magalhães (1887). Este pesquisador encontrou dois parasitas, sendo um macho e uma fêmea, no ventrículo esquerdo de um menino do Rio de Janeiro. O primeiro relato de dirofilariose pulmonar humana foi descrito em 1954 por Moore (apud KANUER, 1998, p. 01). Desde então, relatos de casos de dirofilariose aumentaram em todo o mundo e acredita-se que a prevalência da doença em humanos é subestimada, com indícios de que esta seria similar a prevalência da doença em cães (GENCHI et al., 2005; SIMÓN et al., 2009).

A *Dirofilaria immitis* possui uma distribuição cosmopolita, enquanto a *D. repens* foi relatada apenas no Velho Mundo, sendo a Itália o país com o maior número de casos relatados (OTRANTO, 2010; SIMÓN et al., 2009). A real distribuição mundial da dirofilariose humana é difícil de ser estabelecida. A maioria dos casos publicados é proveniente de áreas onde há um maior interesse científico por esta doença ou de áreas onde há tecnologia disponível para seu diagnóstico, o que não reflete sua real distribuição geográfica. Adicionalmente, a dirofilariose ocular e cutânea são mais fáceis de serem diagnosticadas em comparação à dirofilariose pulmonar. Segundo Simón e colaboradores (2005), é muito difícil determinar o número exato de casos publicados, mas o aumento da frequência de casos relatados é um fato concreto. Entre os anos de 1965 e 1989, foram relatados cento e sessenta e cinco casos de dirofilariose pulmonar, sendo a maioria deles nos Estados Unidos, Japão e Austrália; análise de relatos de casos clínicos e revisões publicadas indicam que aproximadamente trezentos casos de dirofilariose pulmonar e oitocentos casos de dirofilariose subcutânea e ocular foram diagnosticados até o ano de 2006 (SIMÓN et al., 2006). No Brasil, mais de cinquenta casos de dirofilariose pulmonar já foram diagnosticados em diferentes regiões, segundo Garcez e colaboradores (2006).

A ocorrência de casos de infecções em humanos está diretamente relacionada com a existência e manutenção de reservatórios da infecção, como cães e canídeos selvagens, e com a alta concentração de populações de mosquitos. Humanos que vivem em áreas endêmicas para a dirofilariose canina estão em risco de contrair a doença. Gatos não são considerados fontes importantes de infecção para seres humanos por possuírem microfilaria baixa e transitória. A introdução de novas espécies como o *Aedes albopictus* é responsável pela disseminação da dirofilariose em áreas anteriormente consideradas livres da doença. Sua proliferação é preocupante devido a sua marcada antropofilia, o que predispõe a infecção de seres humanos pela dirofilariose e outras doenças como dengue e febre amarela. Condições geográficas associadas às condições de saneamento básico, índice pluviométrico, desmatamento e criação de microambientes em centros urbanos também permitem a manutenção dos mosquitos vetores e contribuem para o surgimento de novas infecções em animais e seres humanos (SILVA & LANGONI, 2009; OTRANTO et al., 2010).

Em humanos, geralmente as larvas dos parasitas são eliminadas pelo sistema imune do hospedeiro, o que impede o desenvolvimento da infecção. Em alguns casos, porém, adultos imaturos podem se desenvolver e causar nódulos subcutâneos ou podem migrar para o coração. Parasitas adultos maduros podem ocasionalmente ser encontrados, mas existe apenas um caso descrito com a presença de microfilaria em humano, causada por infecção por *D. repens* (NOZAIS et al., 1994; SIMÓN et al., 2005).

A dirofilariose pulmonar se caracteriza pela presença de um nódulo pulmonar solitário de forma esférica ou oval, de densidade homogênea e bordas bem definidas e lisas, o que sugere benignidade. Nódulos múltiplos são mais raros, mas podem ocorrer. Segundo Simón e colaboradores (2005), estes nódulos se formam a partir de êmbolos originados pela morte de parasitas imaturos de *D. immitis* nos ramos da artéria pulmonar. Theis et al. (2005) afirmam que uma explicação mais plausível para a formação destes nódulos é a incorporação de parasitas mortos em granulomas. Segundo estes autores, o padrão radiológico característico de infarto pulmonar secundário à formação de êmbolos possui formato piramidal e não esférico, como a conhecida “lesão em moeda” descrita em relatos de casos humanos de dirofilariose pulmonar.

A maioria dos humanos com dirofilariose pulmonar são assintomáticos, porém sinais como dor torácica, secreção nasal, hemoptise, tosse seca, tosse crônica, crepitação pulmonar e hipertermia podem estar presentes (KNAUER, 2008; CAVALAZZI et al., 2002).

Mesmo não sendo uma doença de apresentação clínica grave, a dirofilariose pulmonar humana possui um impacto importante na saúde pública. Atualmente não existem testes sorológicos disponíveis para o diagnóstico da dirofilariose pulmonar humana e pelo menos vinte diferentes patologias são conhecidas por causarem lesões em moeda, como neoplasias, cistos, granulomas inflamatórios, infecções fúngicas e tuberculose. Consequentemente, este tipo de lesão leva a realização de exames caros e invasivos, e o diagnóstico conclusivo geralmente requer toracotomia. O custo com exames diagnósticos pode ultrapassar US\$ 80.000,00 por paciente, sem considerar o estresse e o risco cirúrgico desnecessário ao qual o paciente é submetido (THEIS, 2005).

A ausência de testes sorológicos específicos para o diagnóstico desta patologia em humanos e a baixa sensibilidade de outros testes diagnósticos, como biópsia por aspiração com agulha fina, fazem com que a maioria dos pacientes seja submetida à biópsia pulmonar excisional. Mesmo em pacientes submetidos a este procedimento, erros de diagnóstico podem ocorrer, uma vez que o parasita pode estar degenerado e apenas alguns fragmentos podem ser visualizados (CAVALAZZI et al., 2002). O desconhecimento de aspectos biológicos e epidemiológicos desta patologia pela comunidade médica também são fatores que contribuem para erros de diagnóstico em casos humanos de infecção por *D. immitis*. Theis e colaboradores (2005) revisaram relatos de casos publicados em revistas científicas humanas e constataram que existem vários equívocos em relação aos aspectos parasitológicos e patológicos da dirofilariose pulmonar. Dentre a literatura médica citada foram encontrados artigos que afirmam que a transmissão desta doença ocorre pela inoculação de microfilárias de *D. immitis* pela fêmea do mosquito transmissor quando, na verdade, as microfilárias presentes na hemolinfa do mosquito penetram na pele lesada por ocasião da picada.

Humanos que habitam em áreas endêmicas para a dirofilariose canina estão sob constante risco de infecção por este parasita, o que demonstra a importância da identificação, tratamento e controle de cães com dirofilariose. O controle das populações de reservatórios animais e dos vetores, atividades de educação em saúde e pesquisas aprofundadas de casos humanos e animais são atividades importantes para a prevenção da dirofilariose. Como esta doença possui consequências graves para a saúde de animais e podem representar a necessidade da realização de exames invasivos e risco cirúrgico para pacientes humanos, a prevenção é a principal recomendação para evitar a infecção de animais e seres humanos. A Figura 14 resume as principais diferenças da dirofilariose em cães, gatos e seres humanos.



Figura 14 - Diferenças entre a dirofilariose canina, felina e humana. Fonte: Adaptado de Simón et al., 2009.

11. Conclusão

A infecção por *D. immitis* é responsável pelo surgimento de doença cardiorrespiratória grave e potencialmente fatal em canídeos domésticos e selvagens. Seu potencial patogênico também é reconhecido em felinos, e atualmente sabe-se que estes animais podem desenvolver doença respiratória grave apenas na presença de parasitas imaturos e morte súbita mesmo na presença de apenas um parasita adulto. Além disso, a dirofilariose é uma zoonose que possui um importante impacto na saúde pública.

A disseminação da dirofilariose por novos territórios em diversos continentes do globo, com aumento considerável do número de infecções animais e humanas, indica a clara necessidade de estudos para identificar fatores que contribuem para a nova distribuição da dirofilariose, como mudanças climáticas e maior trânsito de animais entre diferentes países. Adicionalmente, este fato reflete a necessidade da conscientização de veterinários quanto à importância do conhecimento dos aspectos clínicos, patológicos e epidemiológicos da doença, o que permitirá avaliar a necessidade da realização da profilaxia em uma determinada área. O veterinário também deve estar capacitado para instruir corretamente o proprietário, expondo dados que o levem a realizar o tratamento profilático de acordo com as suas recomendações.

A realização de estudos epidemiológicos é de extrema importância para permitir a identificação de áreas endêmicas para a doença e instituição de tratamento profilático conforme necessário. A realização da profilaxia em áreas endêmicas para a doença é considerada muito abaixo do ideal, o que demonstra que existem falhas na identificação da doença e na instrução de proprietários de animais quanto ao risco de infecção pelo parasita. A profilaxia é a maneira mais segura de controlar a dirofilariose, uma vez que o tratamento adulticida é caro e arriscado para cães e não está disponível para gatos. O controle da doença em animais, os quais funcionam como fontes de infecção, é imprescindível para evitar a transmissão desta zoonose para seres humanos.

Estudos futuros também devem ser realizados para permitir o desenvolvimento de testes diagnósticos eficientes e não invasivos para seres humanos. A conscientização da comunidade médica também é importante para evitar falhas de diagnóstico em casos humanos de dirofilariose.

Referências Bibliográficas

1. AGUIRRE, A. A. Wild canids as sentinels of ecological health: a conservation medicine perspective. **Parasites & Vectors**, 2 (Suppl 1) : S7, mar. 2009. Disponível em: <<http://www.parasitesandvectors.com/content/2/S1/S7>>. Acesso em: 28 de junho de 2012.
2. ALMEIDA, M. A. O., et al. Parasitismo de cães por microfilárias de *Dirofilaria immitis*: influência da raça, sexo e idade. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 2, n. 3, p. 59-64, 2001. Disponível em: <<http://revistas.ufba.br/index.php/rbspa/article/viewArticle/609>>. Acesso em: 21 de junho de 2012.
3. AMERICAN HEARTWORM SOCIETY. Current Canine Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*) Infection in Dogs. **American Heartworm Society**, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.heartwormsociety.org/>>. Acesso em: 05 de abril de 2012.
4. AMERICAN HEARTWORM SOCIETY. Current Canine Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*) Infection in Cats. **American Heartworm Society**, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.heartwormsociety.org/>>. Acesso em: 05 de abril de 2012.
5. ANYANWU, I. N., et al. The incrimination of *Aedes (stegomyia) aegypti* as the vector of *Dirofilaria repens* in Nigeria. **Veterinary Parasitology**, v. 92, n. 4, p. 319-327, out. 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401700003113>>. Acesso em: 06 de junho de 2012.
6. AONUMA, H., et al. Loop-mediated isothermal amplification applied to filarial parasites detection in the mosquito vectors: *Dirofilaria immitis* as a study model. **Parasites & Vectors**, v. 2, n. 15, p. 1-7, mar. 2009. Disponível em: <<http://www.parasitesandvectors.com/content/2/1/15>>. Acesso em: 14 de junho de 2012.
7. ARTHUR, R. G., et al. Feline Advantage Heart™ (Imidacloprid and Moxidectin) Topical Solution as Monthly Treatment for Prevention of Heartworm Infection (*Dirofilaria immitis*) and Control of Fleas (*Ctenocephalides felis*) on Cats. **Parasitology Research**, v.

- 90, n. 3, p. 137-139, jul. 2003. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/tmjhu43vp62ek3pg/>>. Acesso em: 13 de julho de 2012.
8. ARTHUR, R. G., et al. Imidacloprid/moxidectin topical solution for the prevention of heartworm disease and the treatment and control of flea and intestinal nematodes of cats. **Veterinary Parasitology**, v.133, n. 2-3, p. 219-225, out. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198823>>. Acesso em: 14 de julho de 2012.
9. ATKINS, C. E. Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 222, n. 9, p. 1221-1223, Maio, 2003. Disponível em: <http://www.avma.org/avmacollections/heartworm/javma_222_9_1221.pdf>. Acesso em: 11 de junho de 2012.
10. ATKINS, C. E. Why should we be concerned about heartworm in cats? **Proceeding of the North American Veterinary Conference**, p. 843, jan. 2005, Orlando, Florida. Disponível em: <<http://www.ivis.org/>>. Acesso em: 07 de julho de 2012.
11. ATKINS, C. E., et al. Echocardiographic quantification of *Dirofilaria immitis* in experimentally infected cats. **Veterinary Parasitology**, v. 158, n. 3, p. 164-170, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401708004445>>. Acesso em: 04 de maio de 2012.
12. BANETH, G., et al. *Dirofilaria repens* infection in a dog: diagnosis and treatment with melarsomine and doramectin. **Veterinary Parasitology**, v. 105, n. 2, p. 173-178, abril, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900931>>. Acesso em: 15 de julho de 2007.
13. BARBOSA, C.L.; ALVES, L.C. Dirofilariose canina: situação atual no Brasil. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, v.1, p.57-62, 2006.

14. BASKIN, G. B., EBERHARD, M. L. *Dirofilaria immitis* infection in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). **Laboratory Animal Science**, v. 32, n. 4, p. 401-402, ago. 1982. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=BASKIN%20%26%20EBERHARD%2C%201982%20dirofilaria%20monkeys>>. Acesso em: 05 de junho de 2012.
15. BRAWNER, W.R., et al. Radiographic Diagnosis of Feline Heartworm Disease and Correlation to Other Clinical Criteria: Results of a Multicenter Clinical Case Study. **Veterinary Therapeutics**, v. 1, n. 2, p. 81-87, 2000. Disponível em: <http://cp.vetlearn.com/Media/PublicationsArticle/VTX_01_02_81_0.pdf>. Acesso em: 29 de junho de 2012.
16. BAYER HEALTHCARE. Advantage Multi® For Dogs (imidacloprid + moxidectin) – Topical solution. Kansas, EUA, 2009.
17. BENDAS, A. J. R. The Use of Doxycycline in Microfilaremic *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) Naturally Infected Dogs. **Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 6, n. 1, p. 55-59, 2008. Disponível em: <<http://www.jarvm.com/articles/Vol6Iss1/Labarthe%2055-59.pdf>>. Acesso em: 19 de junho de 2012.
18. BERDOULAY, P., et al. Comparison of Serological Tests for the Detection of Natural Heartworm Infection in Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 40, n. 5, p. 376-384. Disponível em: <http://www.synbiotics.com/Products/CompanionAnimals/Feline/DiroCHEK_Lab/96-0230-DiroCHEKFelineStudy.pdf>. Acesso em: 29 de junho de 2012.
19. BIDGOOD, A.; COLLINS, G. H. The prevalence of *Dirofilaria immitis* in dogs in Sydney. **Australian Veterinary Journal**, v. 73, n. 3, p. 103-104, Mar. 1996. Disponível em: < <http://www.mendeley.com/research/prevalence-dirofilaria-immitis-dogs-sydney-1/>>. Acesso em: 12 de junho de 2012.

20. BLAGBURN, B. L.; DILLON, A. R. Feline Heartworm disease: solving the puzzle. **Veterinary Medicine**, 2007. Disponível em: <<http://veterinarymedicine.dvm360.com/vetmed/article/articleDetail.jsp?id=508383&sk=&date=&pageID=4>>. Acesso em: 29 de junho de 2012.
21. BLAGBURN, B. L., et al. Comparative efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the MP3 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. **Veterinary Parasitology**, v. 176, n. 2-3, p. 189-194, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401711000185>>. Acesso em: 12 de junho de 2012.
22. BOLIO-GONZALES, M. E., et al. Prevalence of the *Dirofilaria immitis* infection in dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 148, n. 2, p. 166-169, maio, 2007. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401707002774>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
23. BOWMAN, D., et al. Prevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: Results of a national clinic-based serologic survey. **Veterinary Parasitology**, v. 160, n. 1-2, p. 138-148, março, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401708005220>>. Acesso em: 04 de maio de 2009.
24. BOWMAN, D.; ATKINS, C. Heartworm Biology, Treatment, and Control. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, vol. 39, n. 6, p. 1127-1158, Nov. 2009. Disponível em: <<http://vetsmall.theclinics.com/>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
25. BUZHARDT, L., et al. A Round-table Discussion: Feline Heartworm Disease. **Compendium**, v. 30, n. 8, p. 1-16, ago. 2008. Disponível em: < <http://www.vetlearn.com/compendium/feline-heartworm-disease-roundtable>>. Acesso em: 29 de junho de 2012.

26. CANCRINI, G.; GABRIELLI, S. Vectors of *Dirofilaria* nematodes: biology, behaviour and host/parasite relationships. In: GENCHI, C.; RINALDI, L.; CRINGOLI, G. **Mappe Parassitologiche 8, *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections.** Italy: Rolando Editore, 2007. p. 49-60. Disponível em: <<http://www.parassitologia.unina.it/volumi.html>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
27. CASTRIC, C. A. F. Mise au point sur le diagnostic et le traitement de la dirofilariose cardiopulmonaire et de l'angiostrongylose canines. 2002. 88f. Trabalho de Conclusão de Curso – École Nationale Vétérinaire D'Alfort, Paris, Maisons-Alfort, 2002.
28. CAVALAZZI, R. S., et al. Dirofilariose pulmonar humana: relato de sete casos. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 2, p. 100-102, mar. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jpneu/v28n2/a07v28n2.pdf>>. Acesso em: 14 de julho de 2012.
29. CHIARI, M. F. **Nova Metodologia de Diagnóstico para *Erlichia canis*: PCR X LAMP.** 2010. 72f. Tese (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.
30. CIRIO, S. M. **Epidemiologia e clínica de cães portadores de dirofilariose em espaços urbanos do município do litoral do Paraná e aspectos da histologia de *Culex quinquefasciatus say, 1823* (Diptera, Culicidae).** 2005. 150f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Setor de Ciências Biológicas, Departamento de Zoologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.
31. CLEMENCE et al. Efficacy of selamectin in the prevention of adult heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs in northern Italy. **Veterinary Parasitology**, v. 91, n. 3-4, p. 251-258, julho, 2000. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030440170000296X>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
32. COURTNEY, C. H.; ZENG, Q. Y. Relationship between microfilaria count and sensitivity of the direct smear for diagnosis of canine dirofilariosis. **Veterinary Parasitology**, v. 94, n. 3, p. 199-204, jan. 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401700003770>>. Acesso em: 21 de março de 2012.

33. DATZ, C. Update on Canine and Feline Heartworm Tests. **Compendium**, v. 25, n. 1, p. 30-41, jan. 2003. Disponível em: <<https://www.vetlearn.com/compendium/update-on-canine-and-feline-heartworm-tests>>. Acesso em: 29 de junho de 2012.
34. DEEM, S. L.; HEARD, D. J.; LAROCK, R. Heartworm (*Dirofilaria immitis*) disease and glomerulonephritis in a black-footed cat (*Felis nigripes*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v. 29, n. 2, p. 199-202. Disponível em: <<http://www.jstor.org/discover/10.2307/20095746?uid=3737664&uid=2129&uid=2&uid=70&uid=4&sid=21101138497477>>. Acesso em: 17 de abril de 2012.
35. DEEM, S. L., et al. Health monitoring of Maned wolves (*Chrysocyon brachyurus*) in Noel Kempff Mercado National Park, Bolivia. **Revista Boliviana de Ecología y Conservación Ambiental**, v. 22, n. 3, p. 41-50, 2008. Disponível em <<http://www.cedsip.org/PDFs/22/EMMONS.pdf>>. Acesso em 02 de maio de 2012.
36. DILLON, R., et al. Influence of number of parasites and exercise on the severity of heartworm disease in dogs. In: Proceedings of the '95 Heartworm Symposium, p. 113, abril, 1995. **American Heartworm Society**, 1995.
37. DILLON, A. R. Feline Heartworm Disease: Correlations of Clinical Signs, Serology, and Other Diagnostics — Results of a Multicenter Study. **Veterinary Therapeutics**, v. 1, n. 3, p. 176-182, 2000. Disponível em: <http://cp.vetlearn.com/Media/PublicationsArticle/VTX_01_03_176.pdf>. Acesso em: 21 de março de 2012.
38. DINGMAN, P., et al. Association of *Wolbachia* with heartworm disease in cats and dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 170, n. 1-2, p. 50-60, maio, 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S03044401710000713>>. Acesso em: 09 de julho de 2009.
39. DUNN, K. F., et al. Diagnostic, treatment, and prevention protocols for feline heartworm infection in animal sheltering agencies. **Veterinary Parasitology**, v. 176, n. 4, p. 342-349, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S03044401711000525>>. Acesso em: 14 de julho de 2012.

40. EVANS, E. A., et al. Forty-five cases of feline heartworm in Australia (1990-1998). **Australian Veterinary Practitioner**, v. 30, n. 1, p. 11-16, 2000. Disponível em: <<http://www.cabdirect.org/abstracts/20013178761.html;jsessionid=B5B0C872C38C88DD58A07ABB4636AABB>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
41. FILONI, C., et al. Heartworm (*Dirofilaria immitis*) disease in a Brazilian onçilla (*Leopardus tigrinus*). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, n. 6, p. 474-478, jun. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pvb/v29n6/06.pdf>>. Acesso em: 09 de abril de 2012.
42. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Consumer Health Information – Heartworm prevention in your pet. **Food and Drug Administration**, Estados Unidos, junho, 2008. Disponível em: <www.fda.gov/consumer/updates/heartworm061908.html>. Acesso em: 21 de março de 2012.
43. FORT DODGE ANIMAL HEALTH. Client Information about ProHeart® 6 (moxidectin). **Fort Dodge Animal Health**, Nova Iorque, EUA, 2011. Disponível em <<https://animalhealth.pfizer.com/sites/pahweb/US/EN/Products/Assets/ProHeart6/ProHeartClientInformation.pdf>>. Acesso em : 02 de julho de 2012.
44. FORTIN, J.F.; SLOCOMBE, J.O.D. Temperature requirements for the development of *Dirofilaria immitis* in *Aedes triseriatus* and *Ae. vexans*. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 41, n. 4, p. 625-633, Dez. 1981. Disponível em <http://citebank.org/sites/default/files/MN_V41_N4_P625-633.pdf>. Acesso em: 20 de junho de 2012.
45. GARCEZ, L. M., et al. Focos de dirofilariose canina na Ilha do Marajó: um fator de risco para a saúde humana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 4, p. 333-336, julho-agosto, 2006. Disponível em <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 23 de junho de 2012.

46. GENCHI et al. Full season efficacy of moxidectin microsphere sustained release formulation for the prevention of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 110, n. 1-2, p. 85-91, dez. 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/>>. Acesso em: 05 de julho de 2012.
47. GENCHI, C., et al. Efficacy of a single milbemycin oxime administration in combination with praziquantel against experimentally induced heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in cats. **Veterinary Parasitology**, v. 122, n. 4, p 287-292, ago. 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401704002389>>. Acesso em: 13 de julho de 2012.
48. GENCHI, C., et al. Is heartworm disease really spreading in Europe? **Veterinary Parasitology**, v. 133, n. 2-3, p. 137-148, out. 2005 Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030440170500141X>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
49. GENCHI, C.; GUERRERO, J.; MCCALL J. W. Epidemiology and prevention of *Dirofilaria* infections in dogs and cats. In: GENCHI, C.; RINALDI, L.; CRINGOLI, G. **Mappe Parassitologiche 8, *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections**. Italy: Rolando Editore, 2007. p. 147-158. Disponível em: <<http://www.parassitologia.unina.it/volumi.html>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
50. GENCHI, C.; VENCO, L.; GENCHI, M. Guideline for the laboratory diagnosis of canine and feline *Dirofilaria* infections. In: GENCHI, C.; RINALDI, L.; CRINGOLI, G. **Mappe Parassitologiche 8, *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections**. Italy: Rolando Editore, 2007. p. 139-144. Disponível em: <<http://www.parassitologia.unina.it/volumi.html>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
51. GENCHI et al. Changing climate and changing vector-borne disease distribution: The example of *Dirofilaria* in Europe. **Veterinary Parasitology**, v. 176, n. 4, p. 295-299, Mar. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/>>. Acesso em: 21 de março de 2012.

52. GIOIA, G., et al. Highly sensitive multiplex PCR for simultaneous detection and discrimination of *Dirofilaria immitis* and *Dirofilaria repens* in canine peripheral blood. **Veterinary Parasitology**, v. 172, n. 1-2, p. 160-163, ago. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401710002463>>. Acesso em: 29 de março de 2012.
53. HOCK, H.; DILLON, R. Canine Dirofilariasis. **Standards of Care**, v. 8, n. 3, p. 01-06, Abril. 2006. Disponível em: <<https://www.vetlearn.com/standards-of-care/>>. Acesso em: 03 de maio de 2012.
54. HOCK, H.; STRICKLAND, K. Canine and Feline Dirofilariasis: Life Cycle, Pathophysiology, and Diagnosis. **Compendium**, v. 30, n. 3, p. 133-141, Mar. 2008. Article 1. Disponível em: <<http://www.vetlearn.com/compendium/>>. Acesso em: 03 de maio de 2012.
55. HOCK, H.; STRICKLAND, K. Canine and Feline Dirofilariasis: Prophylaxis, Treatment, and Complications of Treatment. **Compendium**, v. 30, n. 3, p. 133-141, Mar. 2008. Article 2. Disponível em: <<http://www.vetlearn.com/compendium/>>. Acesso em: 03 de maio de 2012.
56. HOUEH, H., et al. Prevalence of *Dirofilaria immitis* infection in dogs from Dandong, China. **Veterinary Parasitology**, v. 183, n. 1-2, p. 189-193, Dez. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401711004444>>. Acesso em: 12 de junho de 2012.
57. JOHNSON, C. A. *Ursus americanus* (Black Bear) a new host for *Dirofilaria immitis*. **Journal of Parasitology**, v. 61, n. 5, p. 940, out. 1975. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=JOHNSON,%201975%20dirofilaria%20black%20bear>>. Acesso em: 30 de abril de 2012.
58. KLEIN, J. B.; STODDARD, E. D. *Dirofilaria immitis* recovered from a horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 171, n. 4, p. 354-355, ago. 1977. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/893220>>. Acesso em: 26 de abril de 2012

59. KNAUER, K. Human *Dirofilariasis*. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 13, n. 2, p. 96-98, Maio, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/>>. Acesso em: 04 de maio de 2012.
60. KRAMER, L. H. Immunopathogenesis of filarial infections in dogs and cats: a role of *Wolbachia* endosymbiont? In: GENCHI, C., RINALDI, L., CRINGOLI, G. **Mappe Parassitologiche 8, *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections**. Italy: Rolando Editore, 2007. p. 69-72. Disponível em: <<http://www.parassitologia.unina.it/volumi.html>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
61. KRAMER, L.; GENCHI, C. Feline heartworm infection: serological survey of asymptomatic cats living in northern Italy. **Veterinary Parasitology**, v. 104, n. 1, p. 43-50, fev. 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401701006021>>. Acesso em: 04 de maio de 2012.
62. LABARTHE, N.; GUERRERO, J. Epidemiology of heartworm: what is happening in South America and Mexico? **Veterinary Parasitology**, v. 133, n. 2-3, p. 149-156, Out. 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401705001470>>. Acesso em 20 de junho de 2012.
63. LAN, J., et al. Treatment and prevention of natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infections in red pandas (*Ailurus fulgens*) with selamectin and ivermectin. **Parasitology International**, v. 61, n. 2, p. 372-374, junho, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383576912000074>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
64. LATROFA, M. S., et al. A multiplex PCR for the simultaneous detection of species of filarioids infesting dogs. **Acta Tropica**, v. 122, n. 1, p. 150-154, abril, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X12000071>>. Acesso em: 03 de abril de 2012.
65. LEE, A. C. Y., ATKINS, C. E. Understanding Feline Heartworm Infection: Disease, Diagnosis, and Treatment. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 25, n. 4, p. 224-

230. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1938973610000681>>. Acesso em: 04 de maio de 2012.
66. LEITE, L. C. **Mosquitos (Diptera, Culicidae) vetores potenciais de *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) em Guaratuba, Paraná.** 2005. 124f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Setor de Ciências Biológicas, Departamento de Zoologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.
67. LITSTER, A., et al. Radiographic cardiac size in cats and dogs with heartworm disease compared with reference values using the vertebral heart scale method: 53 cases. **Journal of Veterinary Cardiology**, v. 7, n. 1, p. 33-40, maio, 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176027340500007X>>. Acesso em: 29 de março de 2012.
68. LITSTER, A. L., ATWELL, R. B. Feline heartworm disease: a clinical review. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, n. 2, p. 137-144, abril, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098612X07001787>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
69. LOK, J. B.; KNIGHT, D. H. Laboratory verification of a seasonal heartworm transmission model. In: Seward, R.L. Recent advances in heartworm disease. Symposium'98, p. 15–20. **American Heartworm Society**, 1998.
70. MANFREDI, M. T.; DI CERBO, A.; GENCHI, M. Biology of filarial worms parasitizing dogs and cats. In: GENCHI, C.; RINALDI, L.; CRINGOLI, G. **Mappe Parassitologiche 8, *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections.** Italy: Rolando Editore, 2007. p. 41-45. Disponível em: <<http://www.parassitologia.unina.it/volumi.html>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
71. MATTOS, G. L. M., et al. Alterações histopatológicas em pulmões de cães portadores de dirofilariose pulmonar no estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 4, p. 1144-1151, out./dez. 2008.

72. MCCALL, J. W. Dirofilariasis in the Domestic Ferret. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 13, n. 2, p. 109-112, maio, 1998. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096286798800157>>. Acesso em 10 de maio de 2012.
73. MCCALL, J. W. Effects of doxycycline on early infections of *Dirofilaria immitis* in dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 176, n. 4, p. 361-367, mar. 2011. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401711000550>>. Acesso em 15 de julho de 2012.
74. MCTIER, T. L., et al. Prevention of experimentally induced heartworm (*Dirofilaria immitis*) infections in dogs and cats with a single topical application of selamectin. **Veterinary Parasitology**, v. 91, n. 3-4, p. 259-268, jul. 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401700002971>>. Acesso em: 13 de julho de 2012.
75. MCTIER, T. L., et al. Use of melarsomine dihydrochloride (RM 340) for adulticidal treatment of dogs with naturally acquired infections of *Dirofilaria immitis* and for clinical prophylaxis during reexposure for 1 year. **Veterinary Parasitology**, v. 55, n. 3, p. 221-223, nov. 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030440179300643D>>. Acesso em: 17 de julho de 2012.
76. MEDWAY, W.; WIELAND, T. C. *Dirofilaria immitis* infection in a harbor seal. **Journal of Parasitology**, v. 167, n. 7, p. 549-550, out. 1975. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=JOHNSON,%201975%20dirofilaria%20black%20bear>>. Acesso em: 30 de abril de 2012.
77. MENN, B., et al. Imported and travelling dogs as carriers of canine vector-borne pathogens in Germany. **Parasites & Vectors**, v. 34, n. 3, p. 01-07. Disponível em: <<http://www.parasitesandvectors.com/content/3/1/34/>>. Acesso em: 14 de junho de 2012.
78. MERIAL. Heartgard® (ivermectin) – Chewables for Dogs. Georgia, EUA. 2011. Disponível em: <www.merial.com>. Acesso em: 01 de julho de 2012.

79. MERIAL. Heartgard Plus® (ivermectin/pyrantel) – Chewables for Dogs. Georgia, EUA, 2011. Disponível em: <www.merial.com>. Acesso em: 01 de julho de 2012.
80. MERIAL. Heartgard ® (ivermectin) – Chewables for Cats. Georgia, EUA, 2011. Disponível em: <www.merial.com>. Acesso em: 01 de julho de 2012.
81. MILLER, M. W. Feline Dirofilariasis. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 13, n. 2, p. 99-108, maio, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096286798800145>>. Acesso em: 13 de julho de 2012.
82. MILLER, L. L.; CROSBIE, P. R. Canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) in Fresno and Madera counties, California: prevalence differences between foothill and valley habitats. **Veterinary Parasitology**, v. 175, n. 1-2, p. 84-91, jan. 2011. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401710005558>>. Acesso em: 17 de junho de 2012.
83. MILLER, W. R.; MERTON, D. A. Dirofilariasis in a ferret. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 180, n. 9, p. 1103-1104, maio, 1982. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7085481>>. Acesso em 16 de abril de 2012.
84. MORCHÓN, R., et al. Heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe – new distribution trends. **Frontiers in Physiology, Systems Biology**, v. 3, n. 196, p. 1-11. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3372948/pdf/fphys-03-00196.pdf>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
85. MURATA, K., et al. *Dirofilaria immitis* infection of a snow leopard (*Uncia uncia*) in a Japanese Zoo with mitochondrial DNA analysis. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 65, n. 8, p. 945-947, abril, 2003. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12951432>>. Acesso em: 19 de abril de 2012.
86. NAKAGAKI, K., et al. Prevalence of dirofilarial infection in raccoon dogs in Japan. **Parasitology International**, v. 49, n. 3, p. 253-256, maio, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11426580>>. Acesso em: 20 de abril de 2012.

87. NELSON, T. A., et al. Canine heartworms in coyotes in Illinois. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 39, n. 3, p. 593-599, jul. 2003. Disponível em: <<http://www.jwildlifedis.org/content/39/3/593.full.pdf>>. Acesso em 10 de abril de 2012.
88. NELSON, C. T. *Dirofilaria immitis* in Cats: Anatomy of a Disease. **Compendium**, v. 30, n. 7, article 1, p. 382-389, julho, 2008. Disponível em: <www.vetlearn.com>. Acesso em: 29 de junho de 2012.
89. NELSON, C. T. *Dirofilaria immitis* in Cats: Diagnosis and Management. **Compendium**, v. 30, n. 7, article 2, p. 393-400, julho, 2008. Disponível em: <www.vetlearn.com>. Acesso em: 29 de junho de 2012.
90. NOGAMI, S.; SATO, T. Prevalence of *Dirofilaria immitis* infection in cats in Saitama, Japan. **The Journal of Veterinary Medical Science/The Japanese Society of Veterinary Science**, v. 59, n. 10, p. 869-871, Maio, 2007. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/59/10/59_10_869/_pdf>. Acesso em: 12 de junho de 2012.
91. NOVARTIS ANIMAL HEALTH. Interceptor ®(Milbemycin Oxime). Disponível em: <http://www.ah.novartis.com/products/en/interceptor_dog.shtml>. Acesso em: 02 de julho de 2012.
92. NOZAIS, J. P. ; BAIN, O. ; GENTILINI, M. Un cas de dirofilariose sous-cutanée à *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens* avec microfilarémie en provenance de Corse. **Bulletin de la Société de pathologie exotique**, p. 183-185, 1994. Disponível em: <<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=3381377>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
93. OKADA, R., et al. Clouded leopard, *Neofelis nebulosa*, new host for *Dirofilaria immitis*. **The Japanese Journal of Veterinary Science**, v. 45, n. 6, p. 849-852, dez. 1983. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=OKADA%201983%20dirofilaria>>. Acesso em: 16 de maio de 2012.

94. OTRANTO, D., et al. Changing distribution patterns of canine vector borne diseases in Italy: leishmaniosis vs. dirofilariosis. **Parasites & Vectors**, v. 2, n. 2, p. 1-8, março, 2009. Disponível em: <<http://www.parasitesandvectors.com/content/pdf/1756-3305-2-S1-S2.pdf>>. Acesso em: 04 de maio de 2012.
95. OTRANTO, D.; DANTAS-TORRES, F. Canine and feline vector-borne diseases in Italy: current situation and perspectives. **Parasites & Vectors**, v. 3, n. 2, p. 1-12, jan. 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-3305-3-2.pdf>>. Acesso em: 14 de junho de 2012.
96. PARROTT, T. Y., et al. *Dirofilaria immitis* infection in three ferrets. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 184, n. 5, p. 582-583 mar. 1984. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7085481>>. Acesso em 16 de abril de 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dirofflaria%20immitis%20infection%20in%20three%20ferrets>>. Acesso em: 10 de abril de 2012.
97. PFIZER SAÚDE ANIMAL. Revolution® 6% (selamectina) – Antiparasitário Tópico para cães e gatos. Disponível em: <http://www.pfizersaudeanimal.com.br/pet_produtos_revolution.asp#6>. Acesso em 02 de julho de 2012.
98. PINTO, S. B., et al. *Wolbachia* surface protein induces innate immune responses in mosquito cells. **BMC Microbiology**, v. 12, n. 1, p. 1-6. Disponível em: <<http://rd.springer.com/article/10.1186/1471-2180-12-S1-S11>>. Acesso em: 14 de junho de 2012.
99. POLIZOPOULOU, Z. E., et al. Clinical and laboratory observations in 91 dogs infected with *Dirofilaria immitis* in northern Greece. **The Veterinary Record**, v. 146, p. 466-469, Abril, 2000. Disponível em: <<http://veterinaryrecord.bmj.com/>>. Acesso em: 05 de abril de 2012.
100. POWERS, L. V. Bacterial and Parasitic Diseases of Ferrets. **Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice**, v. 12, n. 3, p. 531-561, set. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732708>>. Acesso em: 03 de maio de 2012.

101. RINALDI, L., et al. Geographical Information Systems in health applications: experience on filariosis. In: GENCHI, C.; RINALDI, L.; CRINGOLI, G. **Mappe Parassitologiche 8, *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections.** Italy: Rolando Editore, 2007. p. 41-45. Disponível em: <<http://www.parassitologia.unina.it/volumi.html>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
102. ROBERTSON-PLOUCH, C. K., et al. Prevalence of Feline Heartworm Infections Among Cats with Respiratory and Gastrointestinal Signs: Results of a Multicenter Study. **Veterinary Therapeutics**, v. 1, n. 2, 2000. Disponível em: <http://cp.vetlearn.com/Media/PublicationsArticle/VTX_01_02_88_0.pdf>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
103. SACKS, B. N.; BLEJWAS, K. Effects of canine heartworm (*Dirofilaria immitis*) on body condition and activity of free-ranging coyotes (*Canis latrans*). **Canadian Journal of Zoologie**, v. 78, n. 6, p. 1042-1051, jan. 2000. Disponível em: <<http://www.vgl.ucdavis.edu/cdcg/pubs/SacksBlejwas2000.pdf>>. Acesso em: 04 de abril de 2012.
104. SANO, Y., et al. The first record of *Dirofilaria immitis* infection in a Humboldt penguin, *Spheniscus humboldti*. **Journal of Parasitology**, v. 91, n. 5, p. 1235-1237, out. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=SANO%20et%20al.%2C%202005%20dirofilaria>>. Acesso em: 27 de abril de 2012.
105. SCHAPER et al. Imidacloprid plus Moxidectin to Prevent Heartworm Infection (*Dirofilaria immitis*) in Ferrets. **Parasitology Research**, v. 101, n. 1, p. 57-62, 2007. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/content/k66q55534g5645q7/>>. Acesso em: 29 de junho de 2012.
106. SCHREY, C. F., TRAUTVETTER, E. Canine and Feline Heartworm Disease – Diagnosis and Therapy. **Waltham Focus**, v. 8, n. 2, p. 23-30, 1998. Disponível em: <<http://www.walthmanusa.com>>. Acesso em: 04 de maio de 2012.
107. SHEARER, P. Literature Review – Heartworm Disease. **Banfield Applied Research & Knowledge Team, Banfield Pet Hospital**, maio, 2011. Disponível em:

- <<http://www.banfield.com/Banfield/files/59/5906a327-4e82-49f7-432e7da7fc568a9.pdf>>.
Acesso em: 04 de maio de 2012.
108. SILVA, R. C.; LANGONI, H. Dirofilariose. Zoonose emergente negligenciada. **Ciência Rural**, v. 39, n. 5, p. 1614-1623, Ago. 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/2009nahead/a168cr554.pdf>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
109. SIMMONS, J. M., et al. Occurrence of (*Dirofilaria immitis*) in gray fox (*Urocyon cinereoargenteus*) in Alabama and Georgia. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 16, n. 2, p. 225-228, abril, 1980. Disponível em: <<http://www.jwildlifedis.org/content/16/2/225.full.pdf>>. Acesso em 02 de maio de 2012.
110. SIMÓN, F., et al. What is happening outside North America regarding human dirofilariasis? **Veterinary Parasitology**, v. 133, n. 2-3, p. 181-189, out. 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401705001408>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
111. SIMÓN, F., et al. What is new about animal and human dirofilariosis? **Trends in Parasitology**, v. 25, n. 9, p. 404-409, set. 2009 Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471492209001664>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
112. SLOCOMBE, J. O. D.; SURGEONER, G. A.; SRIVASTAVA, B. Determination of the Heartworm transmission period and its use in diagnosis and control. In: **Otto, G.F. Proceedings of the Heartworm Symposium'89**, p. 19–26, Washington, DC, 1989.
113. SNYDER, D. E., et al. *Dirofilaria immitis* in a raccoon (*Procyon lotor*). **Journal of Wildlife Diseases**, v. 25, n. 1, p. 130-131, jan. 1989. Disponível em <<http://www.jwildlifedis.org/content/25/1/130.full.pdf>>. Acesso em: 12 de abril de 2012.
114. SNYDER, D. E., et al *Dirofilaria immitis* in a River Otter (*Lutra canadensis*) from Louisiana. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 25, n. 4, p. 629, mar. 1989. Disponível em: <<http://www.jwildlifedis.org/content/25/4/629.full.pdf>>. Acesso em: 01 de maio de 2012.

115. SNYDER, P. S. Performance of serologic tests used to detect heartworm infection in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 216, n. 5, p. 693-700, mar. 2000. Disponível em: <<http://avmajournals.avma.org/loi/javma/>>. Acesso em: 03 de julho de 2012.
116. SPINOSA, H.S.; GÓRNIAK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 4.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006. 897p.
117. STARR, T.W.; MULLEY, R. C. *Dirofilaria immitis* in the Dingo (*Canis familiaris dingo*) in a Tropical Region of the Northern Territory, Australia. *Journal of Wildlife Diseases*, v. 24, n. 1, p. 164-165, jan. 1988. Disponível em: <<http://www.jwildlifedis.org/content/24/1/164.full.pdf>>. Acesso em: 06 de abril de 2012.
118. TARELLO, W. Importance in the dog of concentration tests for the diagnosis of heartworm disease in non-endemic areas. *Vet On-Line* 2, jan. 2001. Disponível em: <<http://www.priory.com/vet/cardioworm.htm/>>. Acesso em: 09 de junho de 2012.
119. THEIS, J. H. Public health aspects of dirofilariasis in the United States. *Veterinary Parasitology*, v. 133, n. 2-3, p. 157-180, out. 2005. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401705001482>>. Acesso em: 05 de maio de 2012.
120. THURMAN, J. D., et al. Dirofilariasis with arteriosclerosis in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 185, n. 5, p. 532-533, set. 1984. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/893220>>. Acesso em: 26 de abril de 2012
121. URQUHART, G.M. Parasitologia Veterinária. 2 ed. Ed. Guanabara, São Paulo, 1996. p. 77-79.
122. VENCO, L., et al. Clinical evolution and radiographic findings of feline heartworm infection in asymptomatic cats. *Veterinary Parasitology*, v. 158, n. 3, p. 232-237, dez. 2008.

123. VENCO, L. Heartworm (*Dirofilaria immitis*) disease in cats. In: GENCHI, C.; RINALDI, L.; CRINGOLI, G. **Mappe Parassitologiche 8, *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections.** Italy: Rolando Editore, 2007. p. 119-124. Disponível em: <<http://www.parassitologia.unina.it/volumi.html>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
124. VENCO, L. Heartworm (*Dirofilaria immitis*) disease in dogs. In: GENCHI, C.; RINALDI, L.; CRINGOLI, G. **Mappe Parassitologiche 8, *Dirofilaria immitis* and *D. repens* in dog and cat and human infections.** Italy: Rolando Editore, 2007. p. 129-132. Disponível em: <<http://www.parassitologia.unina.it/volumi.html>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
125. VENCO, L. Clinical evolution and radiographic findings of feline heartworm infection in asymptomatic cats. **Veterinary Parasitology**, v. 158, n. 3, p. 232-237, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401708004536>>. Acesso em: 11 de abril de 2012.
126. VENCO, L., et al. Can heartworm prevalence in dogs be used as provisional data for assessing the prevalence of the infection in cats? **Veterinary Parasitology**, v. 176, n. 4, p. 300-303, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030440171100046X>>. Acesso em: 13 de julho de 2012.
127. VEZANNI, D.; EIRAS, D. F.; WISNIVESKY, C. Dirofilariasis in Argentina: Historical review and first report of *Dirofilaria immitis* in a natural mosquito population. **Veterinary Parasitology**, v. 136, n. 3-4, p. 259-273, março, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401705005236>>. Acesso em: 24 de junho de 2012.
128. VEZZANI, D.; CARBAJO, A. E. Spatial and temporal transmission risk of *Dirofilaria immitis* in Argentina. **International Journal for Parasitology**, v. 36, n. 14, p. 1463-1472, Dez. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17027990>>. Acesso em: 22 de junho de 2012.

129. VEZANNI, D.; FONTANARROSA, M. F.; EIRAS, D. F. Are antigen test kits efficient for detecting heartworm-infected dogs at the southern distribution limit of the parasite in South America? Preliminary results. **Research in Veterinary Science**, v. 85, n. 1, p. 113–115, Ago. 2008. Disponível em: <www.sciencedirect.com>. Acesso em: 21 de março de 2012.
130. VEZANNI, D., et al. Epidemiology of canine heartworm in its southern distribution limit in South America: Risk factors, inter-annual trend and spatial patterns. **Veterinary Parasitology**, v. 176, n. 2-3, p. 240-249, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401710006114>>. Acesso em: 21 de março de 2012.
131. WARE, W. A. Heartworm Disease. In: NELSON, R. W., COUTO, C. G. **Small Animal Internal Medicine**. Estados Unidos: Editora Elsevier, 2009. p. 169-183.
132. WILLIAMS, J. F. BASKIN, G. B., EBERHARD, M. L. *Dirofilaria immitis* infection in a wolverine. **Journal of Parasitology**, v. 62, n. 1, p. 174-175, fev. 1976. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=WILLIAMS%20%26%20DADE%2C%20976%20dirofilaria>>. Acesso em: 05 de junho de 2012.
133. WIXSOM, M. J., et al. *Dirofilaria immitis* in coyotes and foxes in Missouri. **Journal of Wildlife Diseases**, v. 27, n. 1, p. 166-169, jan. 1991. Disponível em: <<http://www.jwildlifedis.org/content/27/1/166.full.pdf+html>>. Acesso em: 02 de maio de 2012.
134. YBÁÑES, M. R. R., et al. *Dirofilaria immitis* in an African lion (*Panthera leo*). **Veterinary Record**, v. 158, n. 7, p. 240-242. Disponível em: <<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/158/7/240.citation>>. Acesso em: 10 de abril de 2012.
135. YILDIRIM, A., et al. Prevalence and Epidemiological aspects of *Dirofilaria immitis* in dogs from Kayseri Province, Turkey. **Research in Veterinary Science**, v. 82, n. 3, p. 358-363, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034528806001706>>. Acesso em: 21 de março de 2012.