



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES

ALESSANDRA CARDIM AZEVEDO

**MANEJO TERAPÊUTICO PARA A DIROFILARIOSE CANINA –
REVISÃO DE LITERATURA**

BRASÍLIA – DF

2023

ALESSANDRA CARDIM AZEVEDO

**MANEJO TERAPÊUTICO PARA A DIROFILARIOSE CANINA –
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada a Faculdade de Ciências da Educação e Saúde para obtenção do grau de bacharel em Medicina Veterinária. Orientador: Prof. Msc. Lucas Edel Donato.

BRASÍLIA – DF
2023

ALESSANDRA CARDIM AZEVEDO

**MANEJO TERAPÊUTICO PARA A DIROFILARIOSE CANINA –
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada a Faculdade de Ciências da Educação e Saúde para obtenção do grau de bacharel em Medicina Veterinária. Orientador: Prof. Msc. Lucas Donato Edel.

Brasília, _____ de _____ de 2023.

Banca examinadora

Prof. Msc. Lucas Donato Edel

Orientador

Prof. Msc. Thiago Cavalheri Luczinski

Avaliador

Dra. Isadora R. Cunha

Avaliadora

Dedico o presente trabalho à Deus e aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por seu amor, paciência, cuidado e companheirismo.

Aos meus pais por sempre me apoiarem nessa jornada e me incentivarem nessa carreira tão desconhecida até então para todos nós.

De forma especial, à minha mãe que sempre foi meu colo, meu ombro e meu abraço amigo em todos os momentos bons e difíceis da graduação.

À minha irmã que me incentivou a seguir na Medicina Veterinária, quando ao concluir o ensino médio me sentia perdida.

À minha avó que sempre se alegra e espalha felicidade por ter uma médica de “bichinhos” na família.

Ao melhor amigo, Kaio, por ser um apoio enorme. Desde toda sua ajuda, incentivo e felicidade em compartilhar minhas conquistas.

Ao meu cachorro, Nick, que foi extremamente paciente comigo e me deixou usá-lo como manequim de estudos. Te amo baby!

À todas as amizades que fiz ao decorrer da graduação: Ana, Bia, “Carols”, Cláudia, “Gabis”, Ingrid e outros, agradeço todos os ensinamentos, risadas e surtos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Lucas Donato Edel, por toda a orientação e apoio durante todo o processo da realização do presente trabalho, mas também durante a graduação.

A equipe médica do HVEP e a FA Moving Horse que me aceitaram e me proporcionaram as melhores práticas na medicina veterinária, com toda paciência, sabedoria, conhecimento e boas risadas.

E por último, mas não menos importante a mim mesma. Obrigada Alessandra, por me mostrar sua força, sua alegria, sua tristeza, seu esforço, suas dificuldades, enfim, por me mostrar o humana que é e o quanto a veterinária te faz brilhar.

“Não te mandei eu? Esforça-te e tem bom ânimo; não pases, nem te espantes;
porque o Senhor, teu Deus, é contigo, por onde quer que andares.”

Josué 1:9

RESUMO

MANEJO TERAPÊUTICO PARA A DIROFILARIOSE CANINA – REVISÃO DE LITERATURA

Sendo uma antropozoonose, a dirofilariose é uma enfermidade causada por nematoides, que infecta cães domésticos, entre outros mamíferos. É também uma moléstia com incidência mundial, de curso crônico e por vezes fatal, sendo possível observar pacientes desde sintomáticos a assintomáticos, em razão disso o manejo da doença em conjunto com técnicas terapêuticas, sejam medicamentosas, administração ambiental e de atividades físicas do paciente, são vitais. Por esse motivo, de acordo com a Sociedade Americana de Dirofilariose (AHS), o método terapêutico recomendado é com o uso de hidrocloridato de melarsomina, porém este mesmo não é registrado em todos os países, inclusive no Brasil. A vista disso, este trabalho tem como objetivo expor quais são os métodos terapêuticos utilizados no controle e tratamento da dirofilariose, também conhecida como “doença do verme do coração” e sua eficiência ou possíveis adversidades.

Palavras-chaves: antropozoonose; verme do coração; melarsomina; doxiciclina.

RESUMEN

MANEJO TERAPÉUTICO PARA A DIROFILARIOSE CANINA – REVISÃO DE LITERATURA

Al tratarse de una antropozoonosis, la dirofilariosis es una enfermedad causada por nematodos, que infecta a los perros domésticos, entre otros mamíferos. También es una molestia de incidencia global, con un curso crónico y en ocasiones fatal, siendo posible observar pacientes desde sintomáticos y asintomáticos, como el manejo de la enfermedad en conjunto con técnicas terapéuticas, medicamentosas, administración ambiental y actividades físicas del paciente, son vitales. Por ese motivo, según la American Heartworm Society (AHS), el método terapéutico recomendado es el uso de clorhidrato de melarsomina, pero este no está registrado en todos los países, incluso en Brasil. Teniendo esto en cuenta, este trabajo tiene como objetivo exponer los métodos terapéuticos utilizados en el tratamiento de la dirofilariosis, también conocida como la “enfermedad del gusano del corazón” y su eficiencia o posibles adversidades.

Palabras clave: antropozoonosis; gusano del corazón; melarsomina; doxiciclina.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estágio larval 1, microfilaria, de *D. immitis* em um esfregaço sanguíneo.

Figura 2: Nematoides dirofilaria adultos.

Figura 3: Inseto vetor realizando o repasto sanguíneo.

Figura 4: Ciclo biológico da dirofilariose.

Figura 5: Fotografia do mosquito *Aedes*.

Figura 6: Desenho que demonstra a formação da “ilha de calor”. Temperatura representada pela linha alaranjada.

Figura 7: Distribuição de *D. immitis* e *D. repens* mundialmente no ano de 2021.

Figura 8: Visão de uma necropsia de um cão eutanasiado devido à síndrome da veia cava. As *D. immitis* encontradas na região da veia cava estão sendo indicadas por setas claramente visíveis na veia anterior incisada (+). O lobo pulmonar (*) é refletido no canto superior esquerdo, a traqueia (x) é visível acima da veia cava e o pericárdio e o coração (#) estão no canto inferior esquerdo da imagem.

Figura 9: Esfregaço sanguíneo com a presença de microfíliarias coradas de *Acanthocheilonema reconditum* (acima) e de *D. immitis* (abaixo).

Figura 10: Imagem A - Radiografia de um cão macho jovem com dirofilariose avançada. Observe o aumento do tronco principal da artéria pulmonar, dorsoventral (B) e das artérias pulmonares ramificadas, bem como padrão intersticial irregular brando condizente com pneumonia;

Figura 11: Imagens ecocardiográficas de um cão, onde é possível observar um aumento do ventrículo direito e do tronco da artéria pulmonar, além de hipertrofia ventricular direita com grande quantidade de pequenos ecos paralelos brilhantes no corpo do ventrículo direito (setas), causados por um aglomerado de parasitas emaranhados no aparelho da valva tricúspide. Todo esse quando evidencia um animal já com a síndrome da veia. Ao: raiz aórtica; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; PA: tronco principal da artéria pulmonar; VD: ventrículo direito.

Figura 12: Mapa demonstrativo, exibindo a distribuição da *D. Immitis* (em vermelho) mundialmente e em que países o *Immiticide*® é registrado e comercializado, indicado por estrelas amarelas.

Figura 13: Representação esquemática do mecanismo de ação das LM.

Figura 14: A cronologia de desenvolvimento *D immitis*. Demonstrando períodos de susceptibilidade a lactonas macrocíclicas e melarsomina e aquele momento da infecção onde não é suscetível a qualquer tratamento. Este período está demarcado pelo tracejado.

Figura 15: Patologia pulmonar de um animal experimentalmente infectado com *D. immitis* pré-tratados com ivermectina e doxiciclina antes da aplicação de melarsomina.

Figura 16: Procedimento cirúrgico realizado com auxílio de uma pinça jacaré, através de veia jugular externa para remoção de *D. immitis*. **A.** Acesso a veia jugular externa direita; **B.** Introdução da pinça na veia. **C.** Retirada de parasitos; **D.** Parasitos retirados.

Figura 17: Dispositivo para extração de vermes de dirofilariose.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Classificação sistemática do parasito.

QUADRO 2: Classificação sistemática da bactéria.

QUADRO 3: Classificação sistemática do vetor.

QUADRO 4: Divisão das classes de gravidade da dirofilariose.

QUADRO 5: O protocolo recomendado pela American Heartworm Society

QUADRO 6: Avermectinas usadas para profilaxia da dirofilariose.

QUADRO 7: Milbemicinas usadas para profilaxia da dirofilariose.

LISTA DE ABREVIACÕES

AE	Átrio esquerdo
Ag	Antígeno
AHS	America Heartworm Society
AP	Artéria Pulmonar
BID	Duas vezes ao dia
CID	Coagulação intravascular disseminada
Cm	Centímetros
ECG	Eletrocardiograma
EDA	Em dias alternados
EUA	Estados Unidos da América
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HAP	Hipertensão Arterial Pulmonar
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
LM	Lactonas Macrocíclicas
L1	Estágio larval 1
L2	Estágio larval 2
L3	Estágio larval 3
L4	Estágio larval 4
L5	Estágio larval 5
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
MF	Microfilarias
mm	Milímetros
OMS	Organização Mundial da Saúde
SIRS	Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica
SVC	Síndrome da Veia Cava
VD	Ventrículo Direito
VO	Via Oral
WSP	Proteína de superfície da <i>Wolbachia</i>
°C	Celsius
µm	Micrometro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVO	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivo específico	18
3. METODOLOGIA	18
4. DIROFILARIOSE	18
4.1 O parasito	18
4.1.1 Etiologia	19
4.1.2 Classificação taxonômica do parasito	19
4.1.3 Aspectos morfológicos	20
4.1.4 Ciclo biológico	21
4.2 A Wolbachia	23
4.3 Hospedeiro intermediário	23
4.3.1 Classificação taxonômica do mosquito	24
4.4 Epidemiologia	24
4.4.1 Distribuição geográfica	25
4.5 Hospedeiro definitivo	26
4.5.1 <i>Dirofilariose canina</i>	26
4.6 Diagnóstico	29
4.6.1 Diagnóstico laboratorial	30
4.6.2 Diagnóstico clínico	31
4.6.2.1 Radiografia Torácica	31
4.6.2.2 Ecocardiograma	32
4.6.2.3 Eletrocardiograma	33
4.7 Princípios do Manejo Terapêutico	33
4.7.1 Manejo adulticida	34
4.7.1.1 Hidroclorato de melarsomina (<i>Immiticide</i> ®)	36
4.7.1.2 Doxiciclina	37
4.7.1.3 Lactonas Macrocíclicas (LM)	38
4.7.1.4 Manejo terapêutico recomendado pela Sociedade Americana da <i>Dirofilariose</i> (<i>American Heartworm Society - AHS</i>)	40
4.7.1.5 Tromboembolismo pulmonar (<i>TEP</i>)	42

4.7.1.6	<i>Manejo terapêutico sem o uso do Immiticide®</i>	42
4.7.1.7	<i>Tratamento cirúrgico</i>	43
4.8	Profilaxia	46
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
6.	REFERÊNCIAS	49

1. INTRODUÇÃO

A dirofilariose também conhecida como a “doença do verme do coração” é uma antropozoonose considerada uma das causas importantes da hipertensão arterial pulmonar (HAP), uma vez que tal verme pode infectar a artéria pulmonar, além do átrio e ventrículo direito do coração, a veia cava e outros órgãos (NELSON; COUTO, 2021).

É uma enfermidade decorrente da infecção por nematoides do gênero *Dirofilaria*, onde se encontram as espécies: *Dirofilaria acutiúscula*, *Dirofilaria freitasi*, *Dirofilaria incrassata*, *Dirofilaria immitis* (*D. immitis*), *Dirofilaria magalhaesi*, *Dirofilaria repens* (*D. repens*), *Dirofilaria spectans*, *Dirofilaria striata*, porém é a espécie *D. immitis* a responsável pela dirofilariose cardiopulmonar e a *D. repens* a causa da dirofilariose subcutânea (SIQUEIRA-BATISTA, 2020).

É uma doença de ocorrência mundial, onde uma variedade de suas espécies se encontra em vários dos continentes, com incidência desde os Estados Unidos, Canadá, Austrália, o sul da Europa e América Latina (KHAN, 2014). No Brasil, já foi observada a infecção tanto por *D. immitis* como pela *D. repens*, pois com a presença dos parasitos, vetores e clima ideal é um país endêmico (NOACK, 2021).

Transmitida por artrópodes da família *Culicidae* (gêneros: *Aedes*, *Culex* e *Anopheles*). Seu ciclo biológico (Figura 4), inicia-se quando as fêmeas de vermes adultos liberam as microfilarias (MF) na corrente sanguínea, assim quando os mosquitos realizam o repasto sanguíneo se infectam e servem como vetores para transmissão das larvas, que invadem um hospedeiro definitivo em um novo repasto e dão início a uma migração pelos pequenos vasos, posteriormente vasos calibrosos do sistema (KHAN, 2014; NELSON; COUTO, 2021; TAYLOR; COOP; WALL, 2017).

Os cães domésticos são comumente mais afetados que outras espécies, mas os gatos, furões e humanos também podem ser infectados. Apesar de ser uma antropozoonose, até hoje não foram relatadas infecções persistentes em humanos. Mas, tendo em vista que possui um diagnóstico conclusivo difícil, uma vez que as larvas só podem ser detectadas após 5 a 6 meses pós contágio ou mesmo após mortas, onde podem ser detectadas em radiografias e confundidas com metástases de câncer

pulmonar dificultando fechar um diagnóstico e realizar a correta notificação (KHAN, 2014).

A gravidade da doença está intimamente interligada a resposta imunológica, em consequência da relação hospedeiro-parasito e da quantidade de vermes adultos presentes no organismo, a conduta desta resposta vai estipular o grau da patogenicidade pulmonar que o paciente irá apresentar, tendo o potencial de variar de leve à grave ou mesmo ao óbito (SANTOS; SILVA; MONTANHA, 2011).

Para se realizar uma eficaz profilaxia é recomendável que os animais sejam testados anualmente utilizando o teste sorológico imunoenzimático, ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) e o teste imunocromatográficos que detectam antígenos (Ag) ou o teste modificado de *Knott* que detecta as microfilárias circulantes, em principal em regiões endêmicas. Porém, vale ressaltar que o diagnóstico pode se apresentar como um falso negativo no início da infecção, por ainda não haver uma reação imunológica do organismo ou não conseguir detectar as MF circulantes. Por esse motivo, o diagnóstico pode contar com o auxílio de exames complementares, como radiografias, eletrocardiogramas, ecocardiogramas e o exame físico (AHS, 2018).

Por ser uma doença parasitária que pode levar o animal ao óbito se não tratada, devido ao seu comprometimento ao sistema cardiopulmonar e cardiovascular, quanto antes o paciente for tratado melhores serão o seu prognóstico, as chances de debelar a infecção e não sofrer sequelas. Assim sendo, para se escolher o tratamento, deve-se observar as condições de saúde em que o animal se encontra, assintomático ou sintomático, tratando primeiramente os sintomas, até o diagnóstico e logo a infecção em si. Uma vez que muitas terapias podem apresentar um risco a vida do animal (AHS, 2018; KHAN, 2014; SILVA; LANGONI, 2009).

Por esse motivo o manejo terapêutico tem como objetivo restabelecer as condições clínicas e eliminar todos os estágios do verme causando o mínimo de danos, complicações e novas reinfecções aos hospedeiros. O uso da terapia com melarsomina é o mais recomendável pela Sociedade Americana de Dirofilariose (AHS – American Society Heartworm), com a função adulticida, porém não é um medicamento registrado mundialmente, inclusive no Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) do Brasil, ou seja, sendo ilegal a sua comercialização e uso.

A vista disto, a utilização de outros métodos terapêuticos é necessária para debelar a infecção em busca da cura (BENDAS *et al*, 2017; AHS, 2018; JERICÓ; NETO; KOGIKA,2023).

Protocolos de longo ou curto prazo podem ser utilizados. Aquele de longo prazo, recomendado pela AHS, se baseia na administração de prednisona, visando melhorar a inflamação pulmonar causada pela presença ou morte dos vermes adultos na região pulmonar ou será causada com a eliminação dos vermes, logo após, se realiza a aplicação de três doses de injeção de melarsomina (dias 60, 90 e 91), em conjunto com 30 dias de doxiciclina e as lactonas macrocíclicas (LM), visando eliminar todas as fases do parasito (AHS, 2018). O segundo, curto prazo, se embasa no uso de doxiciclina e LM (ivermectinas ou milbemicinas) a cada 12 ou 24 horas (BID ou SID) por vinte e oito a trinta dias, também usado com propósito vermífico, sendo método eleito em países que a melarsomina não é uma opção no mercado (RIVIERE; PAPICH, 2021).

Todavia, nenhum manejo terapêutico deve ser iniciado sem a devida anamnese, exame físico e de imagem, para avaliar os riscos que o paciente pode sofrer como consequência da terapia adulticida, pois tais vermes mortos podem interferir na grande circulação, causar tromboembolismo pulmonar (TEP) e em casos mais urgentes a morte (NELSON; COUTO, 2021).

Em vista disso, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica para expor os métodos terapêuticos de preferência no tratamento e busca de cura da dirofilariose em cães, quais são os pré-requisitos para serem administrados, sua atuação, sua eficácia e possíveis complicações que podem ser observadas.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica narrativa sobre os métodos terapêuticos disponíveis para a dirofilariose em cães.

2.2 Objetivo específico

- Descrever sobre as características sobre a dirofilariose canina;
- Descrever os manejos terapêuticos para dirofilariose canina;
- Descrever a terapia recomendada pela Sociedade Americana de Dirofilariose;

3. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, na qual as plataformas de busca utilizadas foram: Scielo, PubMed, Google Acadêmico, Minha Biblioteca do espaço aluno Ceub, Lilacs, ResearchGate, EBSCOhost, BioMedCentral. Para fins de busca foram definidas as palavras chaves “dirofilariose”, “*dirofilaria immitis*”, “doença do verme do coração”, “dirofilariose em cães”, “microfilarias”, “dirofilariosis”, “*Wolbachia*”, “tratamento para dirofilariose”, “fisiopatogenia da dirofilariose”, “família *Culicidae*”, “vetores da dirofilariose”, “dirofilariose em felinos”, “dirofilariose em humanos”, “treatment dirofilariosis in dogs”, “canine heartworm” e “relação *Wolbachia* e a *D. immitis*”.

Critérios de inclusão dos estudos:

- Publicado no período de 1979 a 2023.
- Somente os artigos, teses e livros.
- Somente os tipos de estudos que envolvem a *dirofilaria immitis* em cães.
- Foram analisados 207 documentos, onde foram utilizadas 45 referências no desenvolvimento do trabalho.

4. DIROFILARIOSE

4.1 O parasito

4.1.1 Etiologia

A primeira referência à dirofilariose canina foi descrito a mais de 400 anos, em 1626, por Birago que observou a presença dos vermes em cães de caça residentes do norte da Itália. Porém, foi apenas Leigh, em 1856, que conseguiu descrever concisamente os aspectos morfológicos do parasito. Sendo o responsável também pela sua denominação, que a partir de então, seria reconhecido como *D. immitis* (ALHO *et al*, 2014).

Dirofilaria, do latim, *dirus*, “amedrontador/terrível” e *filum*, “fio” é o nematoide ou nematódeos filariano responsável pela enfermidade dirofilariose, ou vulgarmente conhecida como “verme do coração” (BUBLITZ *et al*, 2012; SIMÓN *et al*, 2012). É um parasito do sistema circulatório que pode ser encontrado em tecidos subcutâneos, pequenos vasos, sistema linfático, cavidade peritoneal ou mesentério, grandes vasos, pulmões e coração, ora de humanos, ora de mamíferos selvagens ou domesticados, seus hospedeiros definitivos (SILVA; LANGONI, 2009).

4.1.2 Classificação taxonômica do parasito

Quadro 1: Classificação sistemática do parasito.

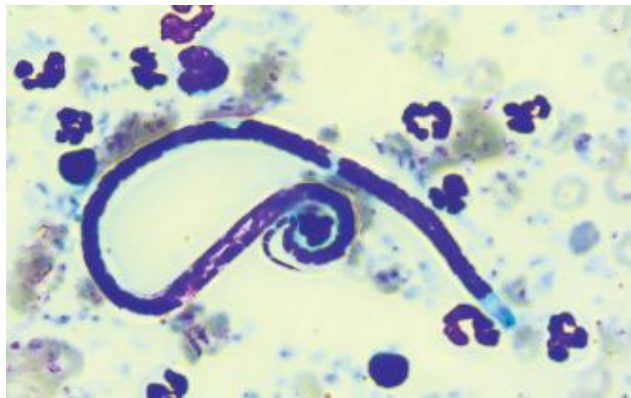
Reino	<i>Animalia</i>
Domínio	<i>Eukaryota</i>
Filo	<i>Nematoda</i>
Classe	<i>Secernentea</i>
Ordem	<i>Spirurida</i>
Superfamília	<i>Filaridea</i>
Família	<i>Onchocercidea</i>
Gênero	<i>Dirofilaria</i>
Espécie	<i>Dirofilaria acutiúscula</i> , <i>Dirofilaria freitasi</i> , <i>Dirofilaria incrassata</i> , <i>Dirofilaria immitis</i> , <i>Dirofilaria magalhaesi</i> , <i>Dirofilaria repens</i> , <i>Dirofilaria spectans</i> , <i>Dirofilaria striata</i> .

Fonte: Adaptado de SIQUEIRA-BATISTA, 2020.

4.1.3 Aspectos morfológicos

As microfilárias, estágio larval 1 do nematoide, possuem uma aparência cefálica fusiforme, com extremidade caudal estendida com um corpo não retrátil, medindo, em média, 308 μm de comprimento e 7 μm de diâmetro (Figura 1), enquanto os vermes adultos se apresentam com uma aparência filiforme, alongados e esbranquiçados, machos possuindo uma cauda em espiral, à medida que as fêmeas têm uma cauda arredondada (Figura 2), estes podem chegar até 20 cm de comprimento e 0,7 a 0,9 mm de diâmetro e 25 a 31 cm e 1 a 1,3 mm de diâmetro, respectivamente (SIMÓN *et al*, 2012; SIQUEIRA-BATISTA, 2020).

Figura 1: Estágio larval 1, microfilária, de dirofilária em um esfregaço sanguíneo.



Fonte: MONTEIRO, 2017.

Figura 2: Nematoides dirofilária adultos.



Fonte: TAYLOR; COOP; WALL, 2017.

4.1.4 Ciclo biológico

O ciclo biológico das espécies de *Dirofilaria* é heterógeno e indireto, em outros termos, se baseia em duas etapas: a primeira onde ocorre sua maturação e propagação por meio de um hospedeiro intermediário invertebrado, reconhecido também como vetor. E uma segunda, na qual a sua maturação final e reprodução, executada em um hospedeiro definitivo vertebrado, distinguido também como um reservatório. Por ser um nematoide com baixa especificidade pode vir a infectar numerosas espécies de mamíferos. Assim sendo, o conhecimento sobre seu ciclo de vida é sumamente importante em busca do devido manejo ambiental e terapêutico. (SIMÓN *et al*, 2012; VIEIRA, 2018).

Por consistir em uma enfermidade de curso relativamente longo, observa-se que os vermes levam, em média, de 6 a 9 meses para se maturarem e se tornarem adultos. Além de conseguirem permanecer até 7 anos no organismo, enquanto liberam MF que possuem uma sobrevivência de até 30 meses na corrente sanguínea, tudo a depender da espécie do hospedeiro definitivo (HOUGH; STRICKLAND, 2008; SIMÓN *et al*, 2012).

Seu ciclo se consiste em cinco estágios: estágio larval 1, conhecida como as microfílaras, logo estágios larvais 2 e 3, sendo a última sua forma infectante. Após, se conclui com os estágios larvais 4 e 5, até se tornarem vermes adultos, maduros e prontos para a reprodução (HOUGH; STRICKLAND, 2008).

Neste momento, as fêmeas adultas liberam na corrente sanguínea as MF, que são ingeridas pelos suscetíveis mosquitos hematófagos durante o repasto sanguíneo, tornando-o infectado. É no interior de seu hospedeiro intermediário, que as MF invadem os túbulos de Malpighi, desencadeando suas primeiras mudas, de L1 para L2, finalizando em L3. As bactérias simbióticas do gênero *Wolbachia* são contribuintes importantes para essa maturação dentro do mosquito, auxiliando na sua manutenção de desenvolvimento, ou seja, sua produção de energia para realizar as devidas mudas e sua embriogênese, importante para sua reprodução (AHS, 2018; TAYLOR; COOP; WALL, 2017; NELSON; COUTO, 2023).

Porém, este seu processo de metamorfose é temperatura-dependente, em outras palavras, só consegue suceder se a temperatura ambiental estiver favorável.

À vista disto, é preciso que esta supere os 18 °C, que permitirá que essa mutação ocorra dentro de 30 dias, sem embargo em locais mais temperados que esta supere os 27°C, esse período pode ser reduzido para 10 a 14 dias (AHS, 2018).

Em seguida, as larvas em estágio 3 migram até alcançarem a cabeça e o aparelho bucal do vetor, onde permanecem concentradas e aptas para serem transmitidas no próximo repasto sanguíneo (Figura 3). Quando realizado, estas rompem a parte final do labro do mosquito, responsável pela penetração do tecido subcutâneo e são inseridas junto a hemolinfa, iniciando a infecção no hospedeiro definitivo (AHS, 2018; TORRES-CHABLE *et al*, 2018).

Figura 3: Inseto vetor realizando o repasto sanguíneo – setas brancas indicam as larvas em estágio 3 liberadas no repasto sanguíneo.



Fonte: AHS, 2018.

Após serem inseridas, estas empreendem sua migração pelos tecidos musculares e eventualmente os pequenos vasos, onde objetivam os grandes vasos e a grande circulação até alcançarem o pulmão e logo o coração seu órgão de predileção. Durante essa transmigração ainda ocorrem outras duas mudas (L3 e L4) entre 9 a 12 dias, até se tornarem adultas imaturas (TAYLOR; COOP; WALL, 2017).

Por último, após 50-70 dias, quase alcançando os grandes vasos, as larvas tornam-se L5 imaturas, isto significa, praticamente adultas, porém ainda não aptas para a reprodução. Apenas depois de 99 a 157 dias, estas conseguem alcançar o pulmão e posteriormente o coração, convertendo-se em vermes maduros e aptos a reprodução, sendo ali onde iniciam sua liberação de microfíliarias na corrente sanguínea, iniciando um novo ciclo (Figura 4) (HOUCH; STRICKLAND, 2008).

Figura 4: Ciclo biológico da dirofilariose



Fonte: Adaptado AHS, 2018.

4.2 A Wolbachia

A *Wolbachia* é uma bactéria intracelular e gram-negativa presente no interior dos nematódeos filariais, ainda não se tem especificado qual sua atuação nas dirofilarias, mas que estão presentes no interior dos vermes adultos, como nos cordões laterais e no trato reprodutor das fêmeas sendo transferidas para novas MF de forma vertical através do citoplasma dos ovos. Além de terem importância na patogênese da dirofilariose, visto que suas proteínas de superfície (WSP) liberam moléculas similares a endotoxinas que induzem uma resposta inflamatória dirigida por IgG nos hospedeiros definitivos (AHS, 2018; CARRETÓN *et al*, 2020; KOZEK, 2005; MANOJ *et al*, 2021; PAIVA, 2009).

4.3 Hospedeiro intermediário

A transmissão das dirofilárias, além de dependerem dos reservatórios e temperatura ambiente, necessitam de um hospedeiro intermédio, um artrópode hematófago. Há múltiplos mosquitos que atuam neste papel, sendo mais de 22 espécies comprovadas como significativos vetores, principalmente na família

Culicidae, em especial os dos gêneros *Anopheles*, *Culex*, *Aedes* (Figura 5), presentes no Brasil (GREENE, 2015; KHAN, 2014; SILVA; LANGONI, 2009).

Figura 5: Fotografia do mosquito *Aedes*.



Fonte: BEUGNET; HOLES; GUILLOT, 2018.

4.3.1 Classificação taxonômica do mosquito

Quadro 3: Classificação sistemática do vetor.

Reino	<i>Animalia</i>
Filo	<i>Arthropoda</i>
Classe	<i>Insecta</i>
Ordem	<i>Diptera</i>
Subordem	<i>Nematocera</i>
Família	<i>Culicidae</i>
Subfamília	<i>Anophelinae, Culicinae</i>
Gênero	<i>Anopheles, Culex, Aedes, Culicoides, Simulidae, Simulium, Psychodidae, Phlebotomus, Lutzomyia</i>

Fonte: Adaptado MONTEIRO, 2017.

4.4 Epidemiologia

Podendo acometer acidentalmente humanos, a dirofilariose, foi considerada uma zoonose pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1979 (OMS, 1979;). É uma doença que pode ser observada em animais como: guaxinins, lobos, furões, cães e gatos selvagens e domésticos, assim como outros, desde que sejam mamíferos. E devido à expansão global e o aumento do contato humano-

animal, estes são considerados importantes reservatórios do nematoide, em outras palavras, peça fundamental para a propagação do ciclo da enfermidade mundialmente. Além disso, a sua disseminação é determinada por inúmeros fatores, desde a presença da filaria, do inseto vetor, da temperatura ambiental, o hospedeiro reservatório e seu sistema imunológico (VIEIRA, 2018).

Isto posto, observou-se que com o aumento da população e a distribuição geográfica em constante mudança, o trânsito e migração dos animais silvestres e domésticos expandiu quase equivalente à sua proximidade aos humanos. Pois, lado a lado com a expansão imobiliária, a divisa do ambiente natural versus o modificado pelo homem já não permanece tão determinada (AHS, 2018).

Em decorrência disto, foram notadas mudanças na drenagem de terrenos não urbanizados, que proporcionaram reservatórios de água parada, além de um microclima quente e úmido, denominado de “ilhas de calor” (Figura 6) ideal para a reprodução do inseto vetor (AHS, 2018; VIEIRA, 2018).

Figura 6: Desenho que demonstra a formação da “ilha de calor”. Temperatura representada pela linha alaranjada.



Fonte: <https://www.epa.gov>

4.4.1 Distribuição geográfica

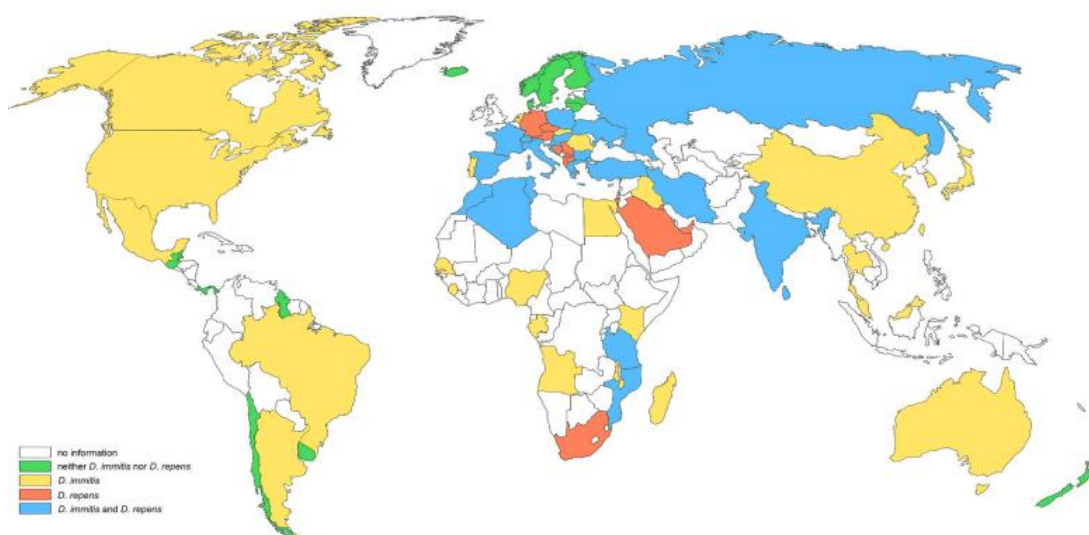
Apresenta ampla distribuição geográfica (Figura 7). Podendo ser encontrada em áreas tropicais, subtropicais e com clima temperado (TORRES-CHABLE *et al*, 2018).

É endêmica nas Américas, Austrália, Japão, Indonésia, nas ilhas do Caribe e nas regiões costeiras da África. Diagnosticada em quase todos os 50 estados dos Estados Unidos da América (EUA), exceto no Alasca, local em que a doença ainda não é notificada, porém isso não o isenta, uma vez que abriga regiões centrais com a presença do vetor e por alguns meses no ano possuem as condições climáticas ideais

para a reprodução das filárias, fato que pode ser confirmatório para haja a presença da enfermidade por períodos curtos (GREENE, 2015).

Já no Brasil, foi uma enfermidade notificada pela primeira vez em 1878 com ocorrências até os dias atuais, principalmente em regiões costeiras como os estados do Rio de Janeiro, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Bahia, Paraná, Alagoas e São Paulo (BENDAS *et al*, 2017), porém segundo Trancoso *et al* (2020) é doença que está presente em todas as regiões do país. Também é possível observar o registro em quase todos os outros países que compõem a América do Sul, exceto Guiana Francesa, Uruguai e Chile onde existe o parasito, mas só há relatos de transmissão para outras espécies de canídeos (DANTA-TORRES; OTRANTO, 2020)

Figura 7: Distribuição de *D. immitis* e *D. repens* mundialmente no ano de 2021.



Fonte: NOACK, 2021.

4.5 Hospedeiro definitivo

4.5.1 *Dirofilariose canina*

Não fora relatada que a dirofilariose canina tenha uma predileção em idade, sexo, porte ou pelame. No entanto, é possível testemunhar a presença da enfermidade em animais maiores de 6 meses, principalmente em animais que residem em regiões endêmicas e permanecem a maior parte do tempo do lado de fora de casa

em comparação com aqueles que se mantêm no interior das residências (NELSON; COUTO, 2023).

Uma parcela dos cães infectados pode sobreviver a doença, por anos mantendo o status de forma assintomáticos, ainda assim normalmente são estes os mais suscetíveis a exibirem alterações pulmonares, cardíacas e vasculares. Aqueles que exibem a clínica da doença, podem ter em seu histórico a presença de tosse persistente crônica e improdutiva, taquipneia, dispneia, baixa tolerância ao exercício, perda de peso, epistaxe, hemoptise, ascite, inapetência, anorexia, oligúria, hepatomegalia, esplenomegalia e em casos graves hemorragia pulmonar, ou óbito (JERICÓ *et al*, 2023; ETTINGER; FELDMAN; CÔTE, 2022; NELSON; COUTO, 2023; SIMÓN *et al*, 2012).

Por tratar-se de uma moléstia de desenvolvimento e progresso crônico, possui efeitos vasculares, pulmonares e eventualmente nas câmaras cardíacas e os vasos da grande circulação. Tendo em vista, que após a chegada dos vermes nas artérias pulmonares se desenrola um aumento das células endoteliais na túnica íntima vascular que resulta em uma endarterite, ou melhor, uma inflamação da túnica juntamente com estenose vascular. Tudo isso, pois os espaços intercelulares aumentam deformando as células, alterando a elasticidade das paredes das artérias, fatos que proporcionam o extravasamento do plasma, albumina e células sanguínea para o espaço perivascular, uma vez que o espaço intravascular está sendo ocupado pelos vermes. Logo em seguida, a parede arterial torna-se áspera e de aparência aveludada, alterações vasculares essas que desenvolvem a doença pulmonar, simultaneamente com a morte dos parasitos de forma natural ou por meio de filaricidas, acarreta diversos eventos agudos, como tromboembolismo pulmonar (TEP), HAP, pneumonia, ICC direita ou mesmo Síndrome da veia cava (SIMÓN *et al*, 2012).

A pneumonia por hipersensibilidade (eosinofílica), é consequência da morte dos vermes adultos nos pulmões, que ao causar lesões no parênquima pulmonar gerando uma resposta imune responsável pela formação de granulomas eosinofílicos, infiltrados intersticiais e alveolares, detectáveis em radiografias (NELSON; COUTO, 2021).

A redução do diâmetro luminal das artérias pulmonares, resultado de uma oclusão seja por trombos ou aumento das vilosidades é a causa consequente da hipertensão pulmonar. Esta realidade gera uma sobrecarga do lado direito do coração, consequentemente possibilitando uma insuficiência cardíaca direita congestiva com hipertrofia e dilatação, agravadas por alterações na válvula atrioventricular direita, onde ocorre a congestão venosa generalizada aumentando por vez a pressão sistólica (SIMÓN *et al*, 2012).

Devido ao inadequado débito cardíaco durante a realização de atividades físicas é possível observar que o animal apresenta fadiga, dispneia e a síncope (NOACK *et al*, 2021).

A dirofilariose também pode ser responsável por complicações sistêmicas, seja por sua oclusão vascular ou pela reação imune do hospedeiro a circulação dos vermes, dos imunocomplexos ou dos antígenos das microfilárias pela grande circulação (NELSON; COUTO, 2023). Á vista disso, pode-se contemplar a presença de uma disfunção renal, como glomerulonefrite, inflamação possivelmente em decorrência da formação dos complexos imunes, que em casos mais extensos têm a possibilidade de evoluir para uma nefrose induzida por um azotemia, proteinúria e insuficiência renal (JERICÓ *et al*, 2023; ETTINGER; FELDMAN; CÔTE, 2022).

Nada obstante, a mais grave condição da enfermidade é a evolução do quadro clínico para a *síndrome da veia cava* (Figura 8). Isto sucede quando ocorre um deslocamento em massa dos vermes das artérias pulmonares direitas para o átrio e ventrículo direito, local onde causam uma oclusão mecânica do trato de saída do VD, interferindo na cinética da válvula tricúspide sobrecarregando a pressão venosa da veia cava caudal desencadeando uma coagulação intravascular disseminada (CID), hemólise e hemoglobinúria e de modo consequente o óbito do animal (NOACK, 2021; SIMÓN *et al*, 2012).

Figura 8: Visão de uma necropsia de um cão eutanasiado devido à síndrome da veia cava. As *D. immitis* encontradas na região da veia cava estão sendo indicadas por setas claramente visíveis na veia anterior incisada (+). O lobo pulmonar (*) é refletido no canto superior esquerdo, a traqueia (x) é visível acima da veia cava e o pericárdio e o coração (#) estão no canto inferior esquerdo da imagem.



Fonte: NOACK, 2021.

Em alguns caninos ainda é possível notar o desenvolvimento de uma dirofilariose oculta, apresentando uma pneumonia eosinofílica decorrente do processo inflamatório resultando em hipóxia, hipoxemia, insuficiência respiratória grave. Além de raramente causar lesões em localizações incomuns, como: olhos, fígado, região peritoneal e cérebro, mas visto que estarão presentes por meses até anos na grande circulação torna a sua disseminação algo totalmente viável (SIMÓN *et al*, 2012).

4.6 Diagnóstico

O diagnóstico para a infecção por *D. immitis* pode ser realizado em conjunto da avaliação dos sinais clínicos, exames de triagem em busca de MF ou antígenos circulantes no sangue, plasma e/ou soro, além de exames complementares como: ecocardiograma, eletrocardiograma e radiografia. Os métodos mais utilizados na rotina clínica são: PCR (reação em cadeia de polimerase) na detecção de amostra de ADN (ácido desoxirribonucleico) dos parasitos, ELISA na pesquisa de Ag (antígeno) por concentração ou imunocromatografia em amostras sanguíneas (HOUCH & STRICKLAND, 2008; NELSON & COUTO, 2021).

Confirmou-se em animais infectados em laboratórios que tais exames devem ser realizados após 5 a 6 meses pós infecção visto que a antigenia e microfilaremia levam semanas para se tornarem detectáveis e por vezes pode ser

suprimida pela profilaxia. Visto que a resposta imune e início da circulação de Ag atingem um pico detectável com a presença de vermes fêmeas adultas (AHS, 2018).

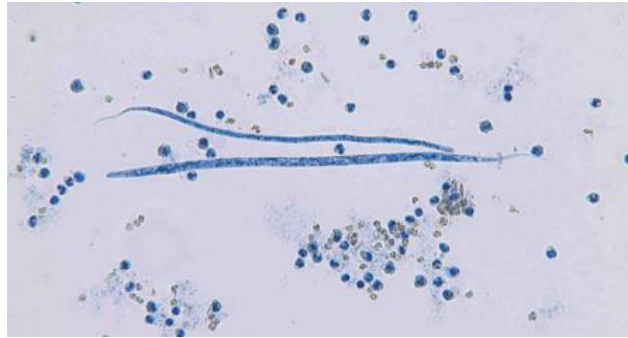
4.6.1 Diagnóstico laboratorial

O mais usado e reconhecido teste para detectar Ag é o ELISA, por possuir alta especificidade e sensibilidade, além de serem considerados de fácil uso. No entanto, assim como qualquer método de diagnóstico pode apresentar um falso-negativo, resultado do momento realizado (baixa ou ausência da antigenia), manuseio e uso equivocado do teste, infecção apenas de machos, reação sorológica em relação a carga parasitária. Por esse motivo são capazes de produzir informações dúbias (HOUGH; STRICKLAND, 2008).

Em outro ponto, a pesquisa de microfilarias é o método de teste de predileção em regiões endêmicas, específico, mas apresenta baixa sensibilidade, levando em consideração que até 20% da população infectante pode se encontrar amicrofilarêmicos, impossibilitando um positivo, mesmo que o animal esteja infectado. Isso significa que precisa ser realizado em conjunto com outros exames complementares (ELISA, Eletrocardiograma, ecocardiograma e radiografia) para se concluir um diagnóstico (AHS, 2018).

A técnica Modificada Knott, realiza a pesquisa de microfilárias no esfregaço, confirmando ou não a infecção. Se executa com a coleta de sangue, 1 mililitro (ml) que junto com 9 ml de formaldeído em um tubo de 15ml é centrifugado, pigmentado com azul de metileno ou Giemsa e observado na objetiva de 100x no microscópio visando distinguir sua forma morfológica (Figura 9), diferenciando de outras MF que podem estar presente na circulação como a *Acanthocheilonema reconditum*, outra filaria da família *Onchocercidae* que também coloniza cavidades e tecidos subcutâneos em cães, presente no Brasil, apesar de não ser um país endêmico (AHS, 2018; PERÉZ-RAMÍREZ *et al*, 2023; NADERI *et al*, 2021; SIMÓN *et al*, 2012).

Figura 9: Esfregaço sanguíneo com a presença de microfilarias coradas de *Acanthocheilonema reconditum* (acima) e de *Dirofilaria immitis* (abaixo).



Fonte: AHS, 2018.

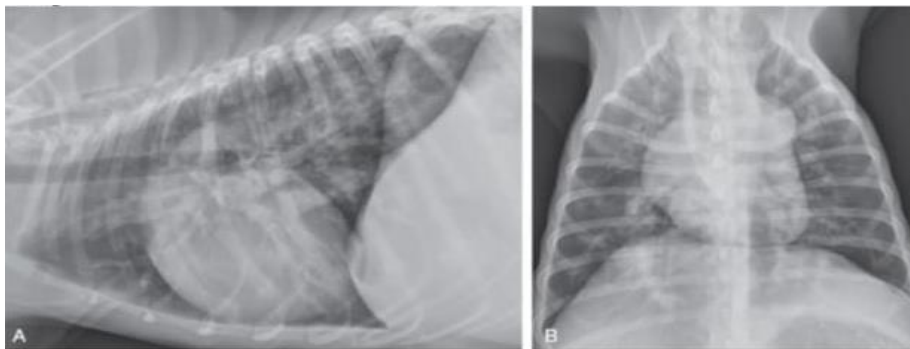
4.6.2 Diagnóstico clínico

4.6.2.1 Radiografia Torácica

Em radiografias primeiramente é comum não encontrar nada significativo ou nem mesmo a presença de vermes, uma vez que a infecção ainda esteja no processo inicial. No entanto, as alterações podem ser desencadeadas de formas rápida, sugerindo achados como HAP grave, infiltrações pulmonares intersticiais ou alveolares, TEP, pneumonia em lobos caudais, às vezes granulomatose, aumento de linfonodos brônquicos, derrame pleural ou em caso de humanos nódulos em forma de “moedas” (KLEIN *et al*, 2022).

Também podem ser observada o aumento do VD, abaulamento do tronco pulmonar e tortuosidade (Figura 10), aumento central e embotamento periférico das artérias pulmonares lobares e em casos mais graves um notável aumento do VD e da veia cava caudal como presença de hepatoesplenomegalia e derrame abdominal ou pleural (NELSON; COUTO, 2023).

Figura 10: Imagem A - Radiografia de um cão macho jovem com dirofilariose avançada. Observe o aumento do tronco principal da artéria pulmonar, dorsoventral (B) e das artérias pulmonares ramificadas, bem como padrão intersticial irregular brando condizente com pneumonia;



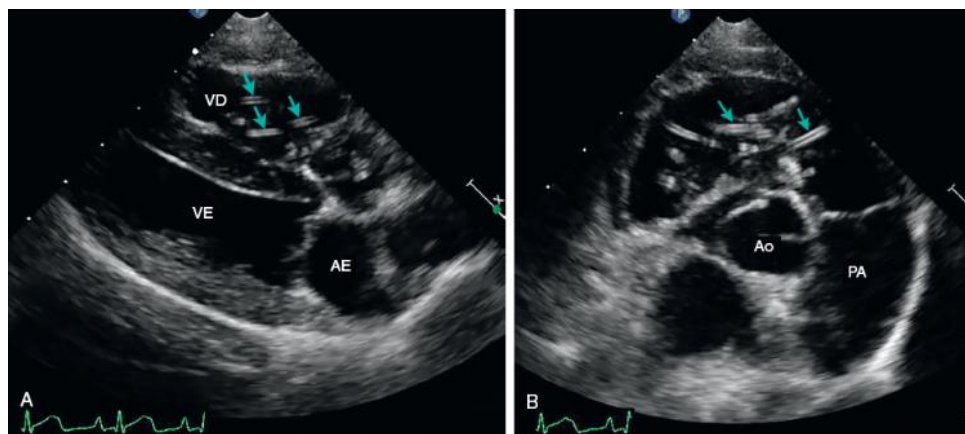
Fonte: NELSON; COUTO, 2023.

4.6.2.2 *Ecocardiograma*

O ecocardiograma é um ótimo exame complementar, mas não deve ser usado exclusivamente para se fechar um diagnóstico dado que os vermes podem se encontrar nas artérias pulmonares e ainda não terem alcançado o AD e VD, porém quando os parasitas são visualizados é uma evidência definitiva de qual estágio a doença se encontra e quais consequências cardíacas podem ser esperadas (AHS, 2018).

O corpo de tais nematoides é altamente ecogênico sendo capazes de produzir imagens distintas durante o exame (Figura 11) formando imagens em formato de “sinais de iguais” ou “meia-lua”, que causam a dilatação artéria pulmonar (AHS, 2018; MORAILON, 2013).

Figura 11: Imagens ecocardiográficas de um cão, onde é possível observar um aumento do ventrículo direito e do tronco da artéria pulmonar, além de hipertrofia ventricular direita com grande quantidade de pequenos ecos paralelos brilhantes no corpo do ventrículo direito (setas), causados por um aglomerado de parasitas emaranhados no aparelho da valva tricúspide. Todo esse quando evidencia um animal já com a síndrome da veia. **Ao:** raiz aórtica; **AE:** átrio esquerdo; **VE:** ventrículo esquerdo; **PA:** tronco principal da artéria pulmonar; **VD:** ventrículo direito.



Fonte: AHS, 2018.

Ainda este é o método de diagnóstico que pode confirmar rapidamente se o paciente tem ou está próximo de adquirir a síndrome da veia cava, norteando qual será o melhor manejo terapêutico (NELSON; COUTO, 2023).

4.6.2.3 Eletrocardiograma

Raramente são notadas alterações no ECG, de forma geral este exame possui uma conclusão normal, todavia em casos em que a enfermidade se encontre em estado crítico e grave é possível testemunhar arritmias ou desvio do eixo para a direita (NELSON; COUTO, 2023).

4.7 Princípios do Manejo Terapêutico

A escolha do manejo terapêutico deve iniciar pela observação das condições físicas em que o paciente se encontra. Em outras palavras, deve-se realizar uma anamnese detalhada, um exame físico completo e exames complementares que auxiliem a determinar qual a gravidade da doença (NELSON; COUTO, 2021). Desta forma, a terapia não deve ser iniciada até os sinais clínicos serem estabilizados (AHS, 2018).

No caso de pacientes positivados para dirofilariose deve se seguir o manejo terapêutico realizado em três etapas: primeiramente o tratamento adulticida, seguido pelo microfilaricida e, finalmente, o preventivo e em casos mais graves, como a

evolução para síndrome da veia cava, pode se incluir o tratamento cirúrgico (JERICÓ *et al*, 2023).

O manejo terapêutico tem como objetivo restabelecer as condições clínicas e eliminar todos os estágios (microfilárias a larvais) da enfermidade causando o mínimo de danos, complicações e novas reinfecções aos hospedeiros. Por esse motivo, é importante ter o entendimento da relação hospedeiro-parasito individual e assim realizar a mais efetiva profilaxia e terapia em busca da cura (AHS, 2018).

Vale ressaltar que o tratamento pode ser considerado oneroso para muitos tutores. Pois, são medicamentos com preços elevados, possibilidades de complicações durante a terapia, necessidade de intervenção cirúrgica, além da restrição completa de exercícios físicos e qualquer outro tipo de esforço (DANTA-TORRES *et al*, 2023).

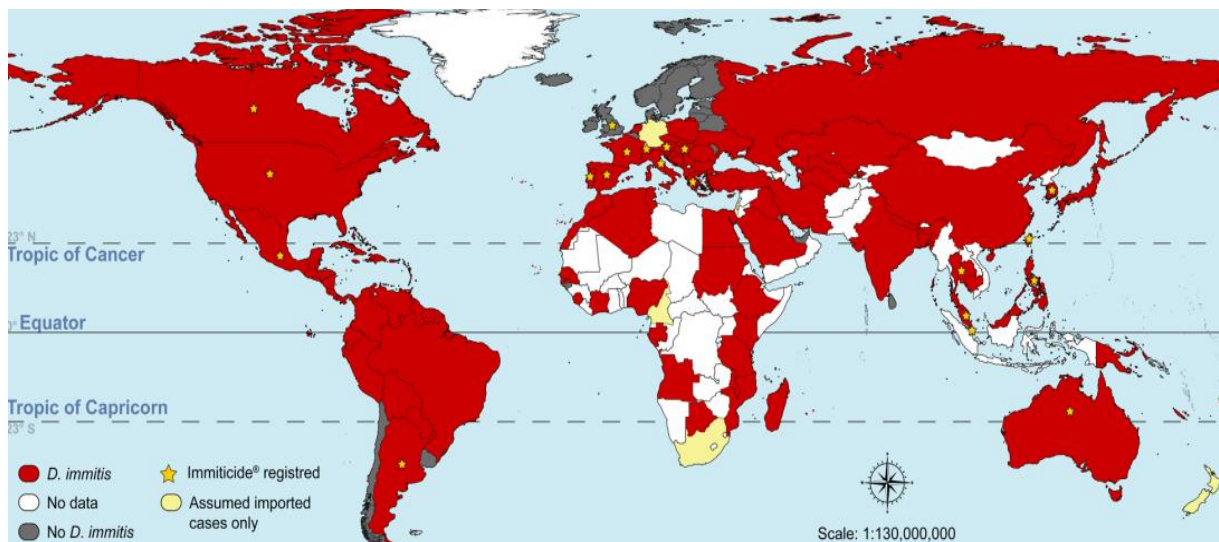
A complexidade do manejo terapêutico pode ser minimizada, caso o tratamento seja administrado de forma precoce e o animal receba a devida profilaxia (AHS, 2018).

4.7.1 Manejo adulticida

O manejo terapêutico adulticida se consiste no uso de compostos orgânicos arsenicais com o objetivo de eliminar vermes adultos de dirofilarias (NELSON; COUTO, 2021). Entre estes compostos está o hidrocloreto de melarsomina (*Immiticide*®), único adulticida de uso aprovado pela *Federal Drug Administration* (FDA), porém este não é um medicamento registrado (Figura 12) em muitos países, inclusive no Brasil, no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) e, portanto, sua comercialização é proibida no País, exigindo que outros métodos terapêuticos sejam utilizados. (AHS, 2018; BENDAS *et al*, 2017).

Tais métodos se baseiam na utilização dos medicamentos: doxiciclina e ivermectina ou doxiciclina e moxidectina, que em conjunto atuam como bactericida, microfilaricida e adulticida, inibindo a atuação da *Wolbachia* na embriogênese, diminuindo ou mesmo eliminando as MF circulantes e matando vermes adultos (MOORHEAD *et al*, 2023).

Figura 12: Mapa demonstrativo, exibindo a distribuição da *D. immitis* (em vermelho) mundialmente e em que países o *Immiticide*® é registrado e comercializado, indicado por estrelas amarelas.



Fonte: DANTAS-TORRES *et al*, 2023.

De acordo com Jericó *et al* (2023) o método de terapia adulticida só deve ser iniciada baseada na gravidade do quadro clínico em que o animal se encontra, que é dividido no quadro abaixo:

Quadro 4: Divisão das classes de gravidade da dirofilariose.

Classe 1 – Assintomático ou doença leve
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatologia ausente • Sintomatologia leve com pouca presença de tosse e intolerância ao exercício. • Exames de imagens e de triagem sem alterações.
Classe 2 – Sintomática ou doença moderada
<ul style="list-style-type: none"> • Sintomatologia presente como: tosse, intolerância ao exercício e leve comprometimento do estado geral. • Exames de imagens com presença de alterações, como: discreto aumento da artéria pulmonar, infiltrado pulmonar ou alvéolo-intersticial e o aumento do ventrículo direito. • Exames laboratoriais com alterações, como: anemia discreta e com ou sem proteinúria.
Classe 3 – Sintomática ou doença grave

- Sintomatologia presente como: tosse persistente, dispneia, caquexia, ascite, distensão e pulso jugulares (sinais de ICC direita).
- Exames de imagens com alterações, como: aumento da artéria pulmonar, infiltrados pulmonares focais ou difusos, sinais de tromboembolismo pulmonar, ou o aumento o átrio e ventrículo esquerdos.
- Exames laboratoriais com alterações, como: anemia e com presença proteinúria ou outras alterações hematológicas.
- O tratamento só deve ser iniciado, após estabilização do quadro clínico.

Classe 4 – Síndrome da veia cava

- É possível observar uma coagulação intravascular disseminada (CID), hemólise e hemoglobinúria.
- O tratamento é emergencial e cirúrgico.
- O prognóstico neste caso é de ruim a desfavorável.
- O animal pode vir a óbito.

Fonte: Adaptado de JERICÓ *et al*, 2023; ETTINGER; FELDMAN; CÔTE, 2022

4.7.1.1 Hidrocloridato de melarsomina (*Immiticide*®)

O hidrocloridato de melarsomina, comercialmente conhecido como *Immiticide*® é um arsênico trivalente da família do melanonil tioarsenita que atua como adulticida, eliminando vermes adultos e larvas em estágio quatro. Infelizmente, atualmente ainda não se foi elucidado como funciona sua atuação no organismo do parasito e do hospedeiro, apenas que possui um mecanismo de desnaturizar enzimas (RIVIERE; PAPICH, 2021; ANDRADE, 2017).

Sua apresentação é em pó que deve ser diluído em água estéril e sua administração é 2,5mg/kg IM (intramuscular) (RIVIERE; PAPICH, 2021). Assim como recomendado pela Sociedade Americana de Dirofilariose (2018), retificado por outros artigos que informam a eficácia do tratamento com o uso de três doses de *Immiticide*® de 2,5mg/kg IM com 60, 90 e 91 dias, respectivamente. Ademais, também fora relatado que o paciente pode apresentar algia no local da aplicação e a depender em que grau se encontre a evolução para um TEP, visto que os parasitos mortos ocluem

as artérias, exigindo um manejo emergencial cirúrgico para retirada dos vermes mortos (AMES; ATKINS, 2020; VETTER *et al*, 2023; AHS, 2018).

Todavia, Ward *et al* (2023), demonstra com seu estudo que o tratamento mais curto, três doses em 6 semanas com melarsomina pode ser tão eficaz quanto o longo, justificado que a espera de 61 dias permite um aumento exponencial do crescimento e volume dos vermes, tendo maior probabilidade de evoluir para uma patologia pulmonar mais grave. E que o uso conjunto de doxiciclina (10mg/kg VO SID) por 28 dias, não apresentou diferença em relação a complicações respiratórias assim como observado na aplicação BID.

A administração da injeção se dá em três doses, primeira aplicação (Dia 60) de 2,5mg/kg IM SID e após 30 dias (Dia 90) administrar duas doses de 2,5mg/kg IM SID em um intervalo de 24 horas (Dia 91), com eficácia de quase 90% em parasitos adultos. Essa porcentagem é referente a quantidade de nematoides mortos e não o percentual de animal livres da infecção por *D. immitis*. Deve ser realizada na musculatura epaxial lombar entre L3 e L4 de forma profunda, com uma agulha nova, estéril e de tamanho proporcional ao porte do animal. Dor e um leve edema podem ser observado, porém podem ser minimizadas se realizada nas condições ideais e na região indicada (AHS, 2018).

Tosse, taquipneia ou dispneia, febre, depressão, hemoptise e ICC são sinais clínicos geralmente aparentes entre 7 a 10 dias, ou em até 4 semanas após o manejo terapêutico adulticida. Em casos mais extraordinários o animal pode apresentar reações ao próprio medicamento, neste caso o dimercaprol pode ser usado como um possível antídoto para reverter a toxicidade dentro de 3 h. Diante do exposto a recomendação é que independente do manejo a restrição dos exercícios físico é imprescindível (AHS, 2018; NELSON; COUTO, 2023).

4.7.1.2 Doxiciclina

A doxiciclina é uma tetraciclina sintética aprovada primeiramente em 1967 que atua como um antibiótico de amplo espectro contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, como a *Wolbachia*, por sua capacidade lipossolúvel de adentrar as

bactérias e inibir a síntese proteica, impedindo a vida (NAVARRO-TRIVIÑO; PÉREZ-LÓPEZ; RUIZ-VILLAVERDE, 2020; PEREIRA-MAIA *et al*, 2010; RAMA *et al*, 2022).

Pode ser administrada via oral ou parenteral (PEREIRA-MAIA *et al*, 2010). Possuindo uma ótima absorção oral, a depender da ingestão em conjunto de catiões – íons com cargas positivas – divalentes ou trivalentes, porém nas demais ocasiões apresenta uma penetração excelente em todos os tecidos e órgãos, sendo excretada facilmente pela urina ou fezes (RAMA *et al*, 2022). A sua administração (10mg/kg) vem a depender de qual foi o protocolo terapêutico de escolha, variando de SID ou BID, entre 28 a 34 dias (CIUCA *et al*, 2023).

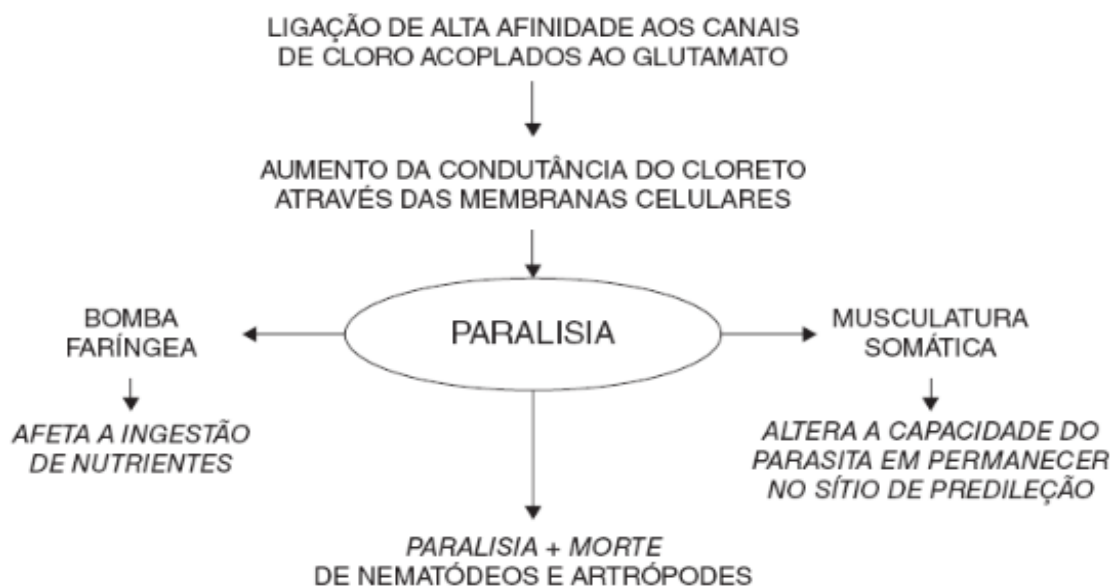
Sua escolha para o tratamento da dirofilariose não é especificamente pela presença dos vermes, mas pela da bactéria endossimbótica, *Wolbachia*, e a resposta inflamatória decorrente da relação hospedeiro-parasito, uma vez que esta é capaz de inibir a MCP-1, de modo a diminuir a migração de neutrófilos no epitélio pulmonar e aórtico, reduzindo as possíveis complicações respiratórias do manejo terapêutico com melarsomina. Com esse intuito, a doxiciclina é iniciada dois meses antes que a primeira aplicação de melarsomina (NAVARRO-TRIVIÑO *et al*, 2020; DANTATORRES *et al*, 2023; AHS, 2018).

O uso indevido e exacerbado das tetraciclinas pode além de gerar uma onda de resistência, foram observados sinais de fotossensibilidade, toxicidade gastrointestinal e raras vezes hepática (RAMA *et al*, 2022).

4.7.1.3 Lactonas Macrocíclicas (LM)

As LM são endoparasiticidas, conhecidas como avermectinas (Tabela 6) e milbemicinas (Tabela 7) que atuam na paralisia e morte dos nematódeos. Seu mecanismo de ação (Figura 13) se baseia em realizar a paralisia sobre a bomba faríngea e inibir o sistema reprodutor das fêmeas, afetando a ingestão de nutrientes e reduzindo a produção de ovos, ademais age limitando sua capacidade de permanecer em locais de predileção, uma vez que paralisa o seu músculo somático. Seus compostos atuam de forma ampla contra microfilarias, larvas e vermes adultos (RIVIERE; PAPICH, 2021).

Figura 13: Representação esquemática do mecanismo de ação das LM.

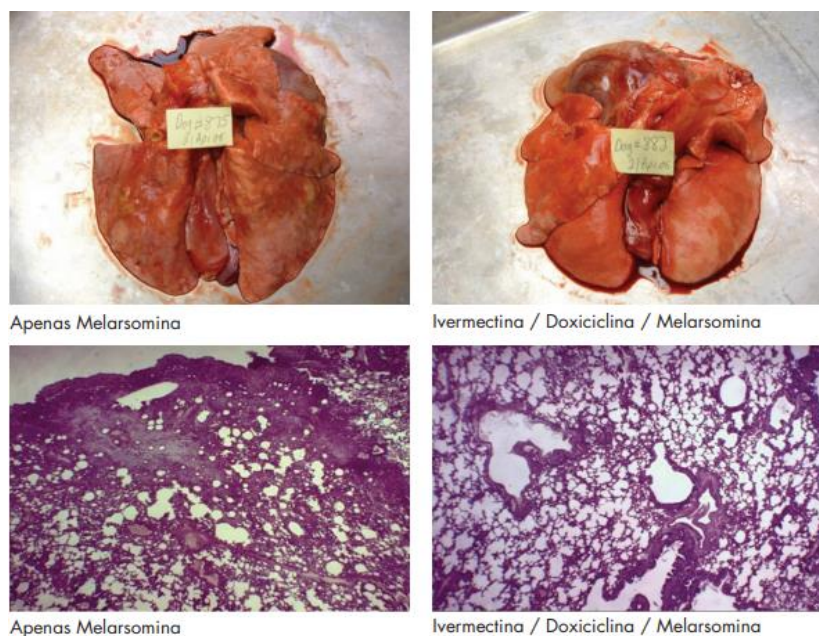


Fonte: RIVIERE; PAPICH, 2021.

A segurança e eficácia da administração das LM em pequenos animais não pode ser presumida, visto que algumas raças de cães como *Collie* que podem apresentar ataxia, depressão, tremores, midríase, salivação ou em casos mais graves, coma e óbito (RIVIERE; PAPICH, 2021).

Quando incorporada com doxiciclina (10mg/kg/SID/VO), antes do tratamento com melarsomina foi observado uma redução da patologia pulmonar associada a 98% de morte dos parasitos (Figura 13) (AHS, 2018). Porém foi demonstrado por Ciuca *et al* (2023) que o uso de moxidectina (3µg/kgVO) – uma vez ao mês, por nove meses – foi 90% mais eficaz na sua atuação adulticida em 9 meses do que anteriormente foi estudado a interação ivermectina (Figura 14) (6µg/kg/VO) – uma vez na semana por 34 semanas – e doxiciclina (10mg/kg/SID/VO) que possuía um eficácia relatada de apenas 73% em 10 meses de tratamento (BAZZOCCHI *et al*, 2008).

Figura 14: Patologia pulmonar de um animal experimentalmente infectado com *D. immitis* pré-tratados com ivermectina e doxiciclina antes da aplicação de melarsomina.



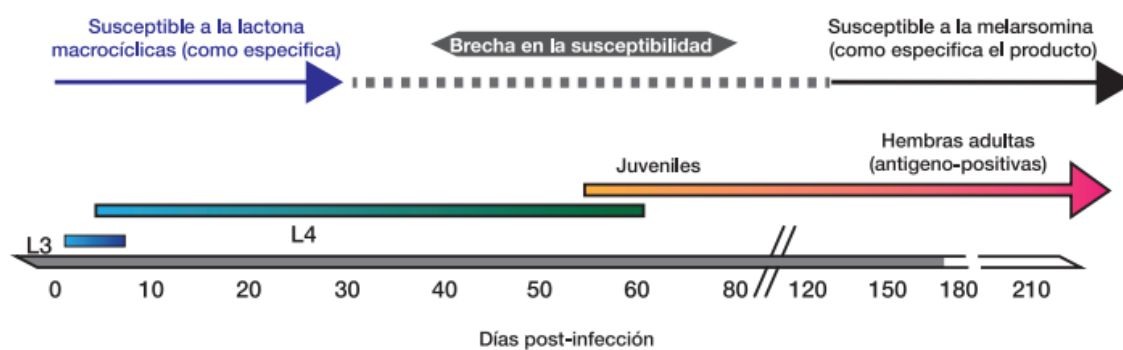
Fonte: AHS, 2018.

4.7.1.4 Manejo terapêutico recomendado pela Sociedade Americana da Dirofilariose (American Heartworm Society - AHS)

Os medicamentos usados no manejo terapêutico multimodal (Tabela 5) recomendado pela AHS (2018) é a Prednisona (0,5mg/kg), Doxíciclina (10mg/kg) e lactonas macrocíclicas e por último a melarsomina. A prednisona é um anti-inflamatório utilizado para que as lesões pulmonares sejam evitadas ao decorrer do tratamento.

Esta combinação medicamentosa tem como objetivo eliminar todas as fases da dirofilariose, tendo em mente cada uma de suas limitações adulticidas e microfilaricidas nos períodos de susceptibilidade onde nem lactonas macrocíclicas e melarsomina conseguem eliminar os parasitos (Figura 15) (AHS, 2018).

Figura 15: A cronologia de desenvolvimento *D immitis*. Demonstrando períodos de susceptibilidade a lactonas macrocíclicas e melarsomina e aquele momento da infecção onde não é suscetível a qualquer tratamento. Este período está demarcado pelo tracejado.



Fonte: AHS, 2018

Quadro 5: O protocolo recomendado pela Sociedade Americana de Dirofilariose.

Dia	Tratamento
Dia 0	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar o paciente e sua sintomatologia • Testar para dirofilariose, com teste Ag e de microfilarias circulantes. • Caso positivo nos testes seguir para o tratamento. • Caso de negativo, repetir o teste de Ag circulante. • Restringir os exercícios <p>Se o cão for sintomático:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar a estabilização e cuidados adequados. • Iniciar prednisona (0,5mg/kg) BID na primeira semana; SID na segunda e EDA na terceira e quarta semana.
Dia 1	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar de forma preventiva (lactona macrocíclica). • Se detectadas microfilarias circulantes, iniciar um pré-tratamento com anti-histamínico e glicocorticoesteriode, caso tenha iniciado o tratamento com prednisona. • Observar por pelo menos 8 horas para verificar se há reação adversa. • Administrar doxiciclina 10mg/kg BID por 30 dias.
Dia 30	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar lactona macrocíclica de forma terapêutica preventiva.
Dia 60	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar lactona macrocíclica de forma terapêutica preventiva. • Primeira aplicação de melarsomina 2.5 mg/kg (IM)

	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar prednisona (0,5mg/kg) BID na primeira semana; SID na segunda e EDA na terceira e quarta semana • Reduzir ainda mais o nível de atividade física • Caso necessário restringir o espaço do animal ou, quando no quintal, utilizar a coleira para evitar exercícios.
Dia 90	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar lactona macrocíclica de forma terapêutica preventiva. • Segunda aplicação de melarsomina 2.5 mg/kg (IM)
Dia 91	<ul style="list-style-type: none"> • Terceira aplicação de melarsomina 2.5 mg/kg (IM) • Iniciar prednisona (0,5mg/kg) BID na primeira semana; SID na segunda e EDA na terceira e quarta semana • Reduzir ainda mais o nível de atividade física por mais 6-8 semanas pós administração de melarsomina.
Dia 120	<p>Pesquisa de microfíliarias circulantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se positivo, tratamento com microfilaricida e refazer o teste após 4 semanas. • Estabelecer prevenção contra dirofilariose durante o ano todo
Dia 271	<p>Pesquisa de Ag circulantes seis meses após manejo terapêutico.</p>

Fonte: Adaptado AHS, 2018.

4.7.1.5 Tromboembolismo pulmonar (TEP)

O TEP vem a ser uma consequência inevitável do pós-tratamento adulticida, em principal correlacionado a quantidade e volume dos vermes e a doença artéria pulmonar estiver grave. Tosse, taquipneia ou dispneia, febre, depressão, hemoptise, ICC e CID são sinais clínicos geralmente aparentes semanas após o manejo terapêutico adulticida, por isso o acompanhamento e a obrigatório restrição de atividades é imprescindível para a busca do melhor prognóstico (AHS, 2018).

4.7.1.6 Manejo terapêutico sem o uso do Immiticide®

Dia	Tratamento
-----	------------

Dia 0	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar o paciente e sua sintomatologia • Testar para dirofilariose, com teste Ag e de microfilarias circulantes. • Caso positivo nos testes seguir para o tratamento. • Caso de negativo, repetir o teste de Ag circulante. • Restringir os exercícios <p>Se o cão for sintomático:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar a estabilização e cuidados adequados.
Dia 1	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar de forma preventiva (lactona macrocíclica). • Administrar doxiciclina 5 - 10mg/kg BID por 28 dias.
Dia 30	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar de forma preventiva (lactona macrocíclica), mensalmente.
Dia 180	<ul style="list-style-type: none"> • Pesquisa de Ag circulantes seis meses após manejo terapêutico. • Caso positivado repetir o tratamento.

Fonte: Adaptada DANTA-TORRES *et al*, 2023.

4.7.1.7 Tratamento cirúrgico

Na maioria das vezes apenas um manejo terapêutico conservador já é eficiente no controle da dirofilariose, porém caso o quadro do paciente evolua para a síndrome da veia cava é de suma importância intervir cirurgicamente imediatamente, pois ao contrário o animal pode vir a óbito em menos de 48 horas (AHS, 2018).

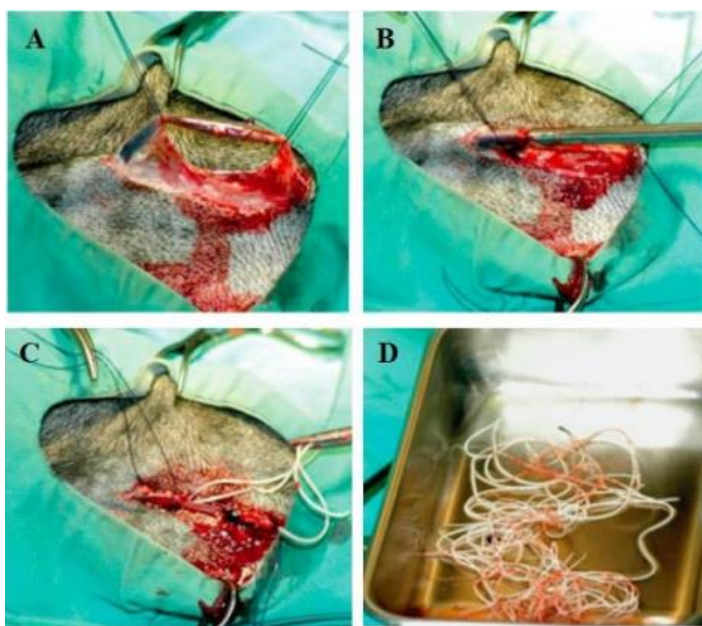
O procedimento (Figura 16) é realizado após sedação e anestesia local, seguida de tricotomia e antissepsia local. Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, a veia jugular direita é isolada, incisionada e se introduz uma pinça flexível (jacaré longa ou de resgate) de preferência com auxílio do fluoroscópio através da veia jugular externa e inicia a remoção dos helmintos até onde possível. Sem demora, após uma cirurgia bem-sucedida o murmúrio cardíaco, seu débito, se estabilizará (ETTINGER; FELDMAN; CÔTE, 2022; NELSON; COUTO, 2021).

Poucas semanas após a intervenção é necessária que seja realizada a terapia adulticida, de curto ou longo prazo, discutida no quadro 5, para eliminar toda a carga

parasitária restante, uma vez que o procedimento não possui um efeito a longo prazo, sendo assim se não tratada por completo a doença pode evoluir novamente (AHS, 2018; NELSON; COUTO, 2021)

Outro procedimento cirúrgico que pode ser realizado visando diminuir o máximo possível a carga parasitária para um tratamento adulticida mais eficaz e com menos risco, é a desobstrução das artérias pulmonares, assim como a primeira intervenção essa é iniciada com a sedação, anestesia local, tricotomia e antisepsia. Em seguida, se incisiona o principal ramo das artérias pulmonares lobares e com auxílio do fluoroscópio e pinça jacaré flexíveis retira-se os vermes (AHS, 2018).

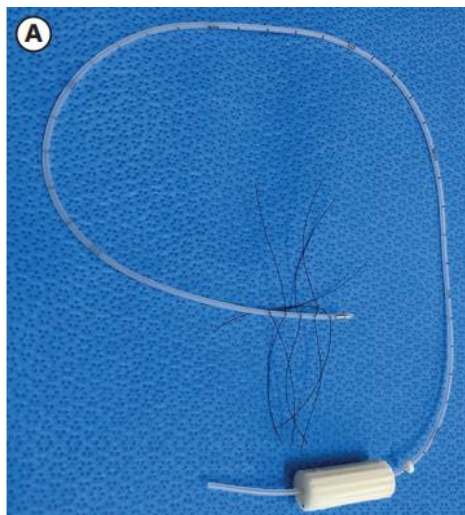
Figura 16: Procedimento cirúrgico realizado com auxílio de uma pinça jacaré, através de veia jugular externa para remoção de *Dirofilaria immitis*. **A.** Acesso a veia jugular externa direita; **B.** Introdução da pinça na veia. **C.** Retirada de parasitos; **D.** Parasitos retirados.



Fonte: AHS, 2018.

Kim *et al* (2023) realizou o método cirúrgico de extração de parasitos com o auxílio de um dispositivo (Figura 17) que funciona como uma escova, um tubo com fios de poliamidas ou poligliconatos, com um metal na ponta para auxiliar a visualização pelo fluoroscópio e na outra ponta uma rolha.

Figura 17: Dispositivo para extração de vermes de dirofilariose.



Fonte: KIM *et al*, 2023.

Antes do procedimento cirúrgico foi administrado dalteparina (por via subcutânea) e clopidogrel (por via oral) visando minimizar riscos referentes a coagulação. Após, o animal foi anestesiado com propofol, posicionado em decúbito lateral esquerdo, realizada a tricotomia, antissepsia e anestesia local. A veia jugular direita é isolada, incisionada e o dispositivo é inserido e rotacionado quantas vezes forem necessárias até que nenhum verme seja capturado depois a veia jugular foi suturada com materiais de sutura absorvíveis e a pele com fios de Nylon (KIM *et al*, 2023).

Sempre quando possível e disponível essa deve ser a intervenção cirúrgica de escolha, principalmente para cães com alta carga parasitária ou pacientes de alto risco (GLAUS *et al*, 2019).

Todavia, justamente por ser um manejo cirúrgico, por menos invasivo que seja, apresenta riscos potenciais como: parada cardíaca, arritmias ventriculares ou a não retirada completa dos vermes, pois a extração é dependente da sua localização anatômica, a capacidade do cirurgião e a carga parasitária. A vista das possíveis problemáticas e o risco, possui um prognóstico reservado (ALHO *et al*, 2016).

No pós-operatório é necessário que o paciente permaneça em cuidados intensivos, para avaliação dos parâmetros vitais. Caso não seja observada nenhuma complicação, o animal poderá receber alta, com a essencial restrição de atividades, reiniciando o uso de doxiciclina (5mg/kg, BID, VO) por 28 dias e retornando em 7 dias para avaliação, caso demonstre boa recuperação deve ser administrado ivermectina (10 µg/kg, VO) com objetivo de eliminar qualquer resquício da infecção. Depois de 3

meses se realizada uma nova avaliação e testes físicos e de detecção de Ag, em caso de positivo se inicia o protocolo recomendado pela AHS, ou em países sem acesso a melarsomina, o protocolo curto para debelar o quanto antes esta infecção ainda presente. Em casos de negativos, sempre realizar a profilaxia mensal recomendada pelo médico responsável (ALHO *et al*, 2016).

4.8 Profilaxia

A dirofilariose é uma doença que pode ser evitada, por esse motivo a sua prevenção deve ser realizada o mais prontamente possível. Uma vez que sua transmissão é contínua, recomenda-se a administração de produtos quimioprofiláticos de largo espectro atuantes como endoparaticidas ou ectoparaticidas por até 12 meses, principalmente em regiões endêmicas servindo como protetores não apenas para a dirofilariose, mas também outras doenças transmissíveis (AHS, 2018).

Os quimioprofiláticos de eleição para a prevenção são as lactonas macrocíclicas, entre elas as avermectinas (Tabela 3) e as milbemicinas (Tabela 4), que devem ser administrados mensalmente, pois seu efeito só permanece no sistema do animal por 30 dias. Estas induzem a paralisia neuromuscular e óbito dos nematoides por interação aos canais de cloreto em suas membranas, sendo eficazes em L3 e L4 e alguns casos em vermes adultos, por esse motivo tais medicamentos podem ser úteis para mais parasitas, sejam internos (outros protozoários) ou externos (pulgas e carrapatos) (NELSON; COUTO, 2023).

Tabela 6: Avermectinas usadas para profilaxia da dirofilariose.

Princípio ativo	Nomes Comerciais	Uso	Dose
Ivermectina	Heartgard®, Iverhart®, Tri-Heart®	Oral	6 a 12 µg/kg
Selamectina	Revolution®	Tópico	6 a 12 mg/kg

Fonte: Adaptado NELSON; COUTO, 2023

Tabela 7: Milbemicinas usadas para profilaxia da dirofilariose.

Princípio ativo	Nomes Comerciais	Uso	Dose
-----------------	------------------	-----	------

Milbemicina oxina	Interceptor®, Sentinel®, Trifexis®	Oral	0,5 a 1 mg/kg
Moxidectina	Advantage Multi®	Tópico	6 a 12 mg/kg

Fonte: Adaptado NELSON; COUTO, 2023

O teste anual é fundamental para assegurar que a profilaxia foi alcançada e mantida. Sendo assim em caso de um positivo o paciente deve ser avaliado e iniciar o tratamento imediatamente (AHS, 2018).

Além de uma profilaxia medicamentosa, sozinha, esta pode não ser totalmente eficaz, caso ainda existam os fatores vetoriais e ambientais em questão. Tendo este ponto em vista, a eliminação de pontos de reprodução do vetor e coleiras parasiticidas (STANNECK *et al*, 2012).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dirofilariose é uma doença cardiorrespiratória grave e possivelmente fatal, possuindo um potencial patogênico enorme atingindo mamíferos selvagens a domesticados. É considerada uma zoonose de suma importância para a saúde única, sendo capaz de acometer os agora tão estimados “pets” e os seres humanos.

Devido ao aumento do contato humano-animal, a expansão global e alterações climáticas, a disseminação da dirofilariose está presente em diversos territórios pelo globo. Diante disto, é importante salientar a necessidade da conscientização dos médicos veterinários e conseqüentemente de tutores sobre aspectos clínicos, patológico, epidemiológico e terapêutico desta enfermidade.

O devido manejo terapêutico pode ser vital na qualidade de vida ou mesmo para que o animal permaneça vivo. Com a certa profilaxia e o necessário método terapêutico medicamentoso ou cirúrgico, a objetividade é sempre a busca pela cura e evitar a propagação da dirofilariose.

Por mais que o tratamento mais recomendado pela Sociedade Americana da Dirofilariose seja a administração de melarsomina – não comercializado no Brasil - em duas ou três doses, ainda existem outros tratamentos comercializados no Brasil que visam a eliminação das bactérias Wolbachia, de vermes adultos, microfíliarias circulantes ou ingeridas por insetos hematófagos.

A realização de estudos para a comprovação de eficácia do manejo terapêutico com ou sem o uso de melarsomina, traz a tona opções de escolha de tratamento que o veterinário possui para a busca da cura da dirofilariose canina, em caso que o medicamento não seja comercializado no país ou em caso do tutor não ter condições financeiras para seguir o tratamento.

Tendo tudo isso a vista, o presente trabalho tem como objetivo expor o manejo terapêutico existente para o tratamento da dirofilariose canina.

6. REFERÊNCIAS

ALHO, A. M., MEIRELES, J., BELO, S., *et al.* **Dirofilariose canina e felina, uma parasitose em evolução (I)–etiologia, biologia e epidemiologia.** Clínica Animal, v.2, p. 20-25. Lisboa – PT, 2014.

ALHO, AM, FIARRESGA, A, LANDUM, M, *et al.* **A Homemade Snare: An Alternative Method for Mechanical Removal of *Dirofilaria immitis* in Dogs.** Vet Med Int. 2016;2016:5780408. doi:10.1155/2016/5780408

AHS. **Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection in Dogs.** American Heartworm Society, Holly Springs, NC 2018.

ANDRADE, S. F. **Manual de Terapêutica Veterinária - Consulta Rápida.** Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788527732703.

AMES MK, ATKINS CE, **Treatment of Dogs with Severe Heartworm Disease,** Veterinary Parasitology, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109131>

BAZZOCCHI, C., MORTARINO, M., GRANDI, G., *et al.* **Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs.** International Journal for Parasitology, 38(12), 1401–1410 (2008). doi:10.1016/j.ijpara.2008.03.002

BEUGNET, F., HALOS, L., GUILLOT, J. **Textbook of Clinical Parasitology in dogs and cats.** Servet editorial. Grupo Asis Biomedica, SL. França, 2018.

BENDAS, A. J. R., ALMEIDA, F. M., SIMSON, C. V., *et al.* **Heat pretreatment of canine samples to evaluate efficacy of imidacloprid+ moxidectin and doxycycline in heartworm treatment.** Parasites & Vectors, v. 10, n. 1, p. 246, Maio 2017. ISSN 1756-3305.

BUBLITZ, G. S., SERAPIÃO, M. J., ROBERGE, V. D., *et al.* **Dirofilariose humana em Joinville-SC: avaliação clinicopatológica dos primeiros casos relatados na região Sul** • J Bras Patol Med Lab • v. 48 • n. 5 • p. 383-389. Joinville-SC, 2012.

CARRETÓN, E., MORCHÓN, R., FALCÓN-CORDÓNA, Y., *et al.* **Evaluation of different dosages of doxycycline during the adulticide treatment of heartworm (*Dirofilaria immitis*) in dogs.** Veterinary Parasitology 283, 2020.

CIUCA, L., VISMARRA, A., CONSTANZA, D. *et al.* **Efficacy of oral, topical and extended-release injectable formulations of moxidectin combined with doxycycline in *Dirofilaria immitis* naturally infected dogs.** Parasites Vectors 16, 54 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05673-9>

DANTAS-TORRES, F. OTRANTO, D. **Overview on *Dirofilaria immitis* in the Americas, with notes on other filarial worms infecting dogs.** Veterinary Parasitology 109113, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109113>.

DANTAS-TORRES, F., KETZIS, J., TORT, G. P. *et al.* **Heartworm adulticide treatment: a tropical perspective.** Parasites Vectors 16, 148, 2023. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05690-8>

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.; CÔTÉ, E.. **Tratado de Medicina Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. Grupo GEN – Guanabara Koogan. Rio de Janeiro - RJ, 2022. E-book. ISBN 9788527738880.

GLAUS, T., IVASOVIC, F., JORGER, F., *et al.* **Extraction invasive minimale de *Dirofilaria immitis* chez un chien souffrant d'un syndrome cave supérieur**. Schweiz Arch Tierheilkd, 2019.

GREENE, C. E. **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos, 4th edição**. Grupo GEN – Guanabara Koogan. Rio de Janeiro - RJ, 2015. E-book. ISBN 978-85-277-2725-9.

HOCH, H., STRICKLAND, K. **Canine and feline dirofilariasis: life cycle, pathophysiology, and diagnosis**. Compendium, v. 30, n. 3, p. 133, 2008.

JERICÓ, M. M., NETO, J. P. de A., KOGIKA, M. M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. Grupo GEN – Guanabara Koogan. Rio de Janeiro – RJ, 2023. E-book. ISBN 9788527739320.

KHAN, C.M. **Manual Merck de Veterinária, 10ª edição**. Grupo GEN, São Paulo - SP, 2014. E-book. ISBN 978-85-412-0437-8.

KIM, J., JEONG, J., PARK, K., *et al.* **Evaluation of improved transvenous heartworm extraction brush in dogs with caval syndrome**. J Vet Sci. 2023.

KLEIN, J. S., BRANT, W. E.; HELMS C. A., *et al.* **Brant e Helms Fundamentos de Radiologia: Diagnóstico por Imagem**. Grupo GEN – Guanabara Koogan. Rio de Janeiro – RJ, 2022. E-book. ISBN 9788527738781.

KOZEK, W. J. **What is new in the Wolbachia/Dirofilaria interaction?** Veterinary Parasitology, v. 133, n. 2-3, p. 127-132, Outubro 2005. ISSN 0304-4017.

MANOJ, R. R. S., LATROFA, M. S., EPIS, S., *et al.* **Wolbachia: endosymbiont of onchocercid nematodes and their vectors**. *Parasites Vectors* 14, 245, 2021. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04742-1>

MOORHEAD, A. R., EVANS C. C., SAKAMOTO, K., *et al.* **Effects of doxycycline dose rate and pre-adulticide wait period on heartworm-associated pathology and adult worm mass**. *Parasites & Vectors*, 16:251, 2023.

MORAILLON, R., LEGEAY, Y., BOUSSAIRE, D., *et al.* **Manual Elsevier de Veterinária: Diagnóstico e Tratamento de Cães, Gatos e Animais Exóticos**. Grupo GEN – ELSIVIER. Rio de Janeiro – RJ, 2013. E-book. ISBN 9788595156319.

MONTEIRO, S. G. **Parasitologia na Medicina Veterinária, 2ª edição**. Grupo GEN – Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2017. E-book. ISBN 9788527731959.

NADERI, A., SHARIFI, I., AFLATOONIAN, M.R., *et al.* **Dirofilariosis caused by *Dirofilaria immitis* in the south of Kerman province, Iran**. *Microbial Pathogenesis*, ELSIVIER. Iran, 2021.

NAVARRO-TRIVIÑO, F. J., PÉREZ-LÓPEZ, I., RUIZ-VILLAVARDE, R. **Doxiciclina, ¿antibiótico o antiinflamatorio? Usos más frecuentes en dermatología**. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2020.

NELSON, R. W.; COUTO, C G. **Medicina Interna de Pequenos Animais, 5th ed.** Grupo GEN – Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2021. E-book. ISBN 9788595156258.

NELSON, R. W.; COUTO, C G. **Medicina Interna de Pequenos Animais, 6th ed.** Grupo GEN – Guanabara Koogan, Rio de Janeiro – RJ, 2023. E-book. ISBN 9788595159624.

NOACK, S., HARRINGTON, J. CARITHERS, D. S., *et al.* **Heartworm disease – Overview, intervention, and industry perspective.** International Journal For Parasitology: Drugs and Drug Resistance, [S.L.], v. 16, p. 65- 89, ago. 2021.

OMS – Organização Mundial da Saúde. **Zoonoses Parasitárias.** Genebra, 1979.

PAIVA, J. P. **Interação entre filarídeos, vetores e Wolbachia Hertig, 1936: um foco ativo de transmissão de Dirofilaria immitis (Leidy, 1856) como modelo.** 2009. 172p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2009.

PEREIRA-MAIA, E. C., SILVA, P. P., ALMEIDA, W. B. de, *et al.* **TETRACICLINAS E GLICILCICLINAS: UMA VISÃO GERAL.** Quim. Nova, Vol. 33, No. 3, 700-706, 2010.

PÉREZ-RAMÍREZ, R. D, LUGO-VARGAS, R. PETANO-DUQUE, J. M., *et al.* **First study on microscopic and molecular detection of Acanthocheilonema reconditum and Leishmania infantum coinfection in dogs in Southwest Colombia.** Veterinary World, EISSN: 2231-0916. Vol. 16. Colombia, 2023.

RAMA, A. C., FREITAS, A. R., DINIS, A. P., *et al.* **Manual da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares sobre Antimicrobianos, 1ª edição.** APFH - Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares, Coimbra, 2022 ISBN: 978-972-99431-3-3.

RIVIERE, J. E., PAPICH, M. G. **Adams Booth - Farmacologia e Terapêutica Veterinária.** Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788527738309.

SANTOS, L. A. C., SILVA, F. C., MONTANHA, F. P. **Dirofilariose em pequenos animais – Revisão de literatura.** REVISTA CIENTÍFICA ELETRÔNICA DE MEDICINA VETERINÁRIA. Ano IX – Número 17 – Julho de 2011 – Periódicos Semestral

SILVA, R.C da, LANGONI, H. **Dirofilariose. Zoonose emergente negligenciada.** Ciência Rural, Santa Maria, v.39, n.5, p.1614-1623, ago, 2009.

SIMÓN, F., SILES-LUCAS, M., MORCHÓN, R., *et al.* **Human and Animal Dirofilariasis: the Emergence of a Zoonotic Mosaic.** Clinical Microbiology Reviews v. 25 n. 3 p. 507–544. July 2012.

SIQUEIRA-BATISTA, R. **Parasitologia - Fundamentos e Prática Clínica.** Grupo GEN – Guanabara Koogan. Rio de Janeiro – RJ, 2020. E-book. ISBN 9788527736473.

STANNECK, D., RASS, J., RADELOFF, I. *et al.* **Evaluation of the long-term efficacy and safety of an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer matrix collar (Seresto®) in dogs and cats naturally infested with fleas and/or ticks in multicentre clinical field studies in Europe.** Parasites Vectors 5, 66 (2012). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-66>

TAYLOR, M.A.; COOP, R.L.; WALL, R.L. **Parasitologia Veterinária, 4ª edição.** Grupo GEN – Guanabara Koogan. Rio de Janeiro – RJ, 2017. E-book. ISBN 9788527732116.

TORRES-CHABLE, O., BAAK-BAAK, C. M., CIGARROA-TOLEDO, N., *et al.* **Molecular detection of *Dirofilaria immitis* in dogs and mosquitoes in Tabasco, Mexico.** Journal of vector borne diseases, 55(2), 151–158, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0972-9062.242563>

TRANCOSO, T., LIMA, N. da C., BARBOSA, A. S., *et al.* **Detection of *Dirofilaria immitis* using microscopic, serological and molecular techniques among dogs in Cabo Frio, RJ, Brazil.** Revista brasileira de parasitologia veterinária = Brazilian journal of veterinary parasitology : Órgão Oficial do Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária, 29(1), e017219, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612020009>

VETTER, C.A.M., MEINDL, A.G., LOURENÇO, B.N. *et al.* **Evaluation of renal values during treatment for heartworm disease in 27 client-owned dogs.** Parasites Vectors **16**, 191, 2023. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05779-0>

VIEIRA, V. M. de A. **Potencial Zoonótico por *Dirofilaria Immitis* (LEIDY, 1856) Raillet & Henry, 1911 na Baixada Fluminense do Rio de Janeiro.** Tese (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

WARD, K.A., JACOBSON, L.S., LACADEN, A.B. *et al.* **Further variation of the adulticide protocol for the treatment of canine heartworm infection: can it be even shorter and cost less?** Parasites Vectors **16**, 144, 2023. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05625-9>