

DIROFILARIOSE CANINA: UMA ANÁLISE AMPLA

Gabriel Cordeiro de Moura¹; Gerusa Araújo Faioli¹; Gustavo Schueng Pereira¹;
Yslla Fernanda Fitz Baló Meriguetti²

¹Acadêmicos de Medicina Veterinária Faculdade Multivix Nova Venécia/ES

²Doutora em Ciência animal e Fisiopatologia e saúde animal – Docente Faculdade Multivix Nova Venécia/ES

RESUMO

A dirofilariose, causada por nematódeos do gênero *Dirofilaria immitis*, é uma doença de caráter zoonótico que afeta cães, gatos, principalmente animais de companhia, e seres humanos. Importante doença para a saúde pública, é popularmente conhecida como verme do coração, acometendo até 25% da população global. É transmitida por um mosquito infectado, hospedeiro intermediário da doença, que através da picada em um outro hospedeiro, o mesmo passará a ser hospedeiro definitivo. A doença pode apresentar como sintomas, tosse leve que progride para crônica, fadiga nos exercícios, anemia, dispneia, insuficiência cardíaca, podendo levar até a morte. As dirofilarias causam danos às artérias pulmonares e aos pulmões do hospedeiro definitivo e a gravidade da doença pode ser determinada de acordo com a quantidade de vermes presentes e a extensão do período de infecção. Para tanto, são necessárias aplicações de medidas visando a conscientização e profilaxia da doença. Quando infectado, a estratégia de tratamento a ser adotada é fundamental para alcançar sucesso no restabelecimento da condição clínica normal do animal e eliminação dos vermes. A presente revisão de literatura busca apresentar a etiologia, epidemiologia e patogenia da doença, bem como destacar os sinais clínicos identificados e as formas de diagnóstico existentes, detalhar os tipos de tratamento existentes e sua eficácia, além de descrever as formas prevenção para a redução da ocorrência da doença.

Palavras-chave: verme do coração; Dirofilariose; *Dirofilaria immitis*; zoonose.

ABSTRACT

Dirofilariasis, caused by nematodes of the genus *Dirofilaria immitis*, is a zoonotic disease that affects dogs, cats, mainly companion animals, and humans. An important public health disease, it is popularly known as heartworm, affecting up to 25% of the global population. It is transmitted by an infected mosquito, the intermediate host of the disease, which, through its bite on another host, becomes the definitive host. The disease can present symptoms such as a mild cough that progresses to chronic, fatigue during exercise, anemia, dyspnea, heart failure, and can even lead to death. *Dirofilariae* cause damage to the pulmonary arteries and lungs of the definitive host, and the severity of the disease can be determined according to the number of worms present and the length of the infection period. Therefore, measures aimed at raising awareness and preventing the disease are necessary. When infected, the treatment strategy adopted is fundamental to achieving success in restoring the animal's normal clinical condition and eliminating the worms.

This literature review aims to present the etiology, epidemiology, and pathogenesis of the disease, as well as highlight the identified clinical signs and existing diagnostic methods, detail the types of treatment available and their effectiveness, and describe preventive measures to reduce the occurrence of the disease.

Keywords: heartworm; Dirofilariasis; *Dirofilaria immitis*; zoonosis.

1 INTRODUÇÃO

A parasitologia veterinária é um campo de pesquisa que foca na identificação, diagnóstico e tratamento de diversos parasitas que afetam os animais, causando diversas patologias e até mesmo levar o animal a óbito (Maiti, 2022). Alguns parasitas possuem potencial zoonótico, ou seja, podem ser transmitidos para os seres humanos, se tornando uma ameaça a saúde pública (Maiti, 2022).

Dentre elas, pode-se destacar a dirofilariose, que é uma zoonose emergente, a qual afeta diversas espécies de animais, em especial os cães (Silva, 2022). No Brasil, as taxas de prevalência da doença variam de 2% e 23,1% (Dantas-Torres, 2008; Labarthe *et al.*, 2014; Ramos *et al.*, 2016; Alves *et al.*, 1999; Ogawa *et al.*, 2013; Reiful *et al.*, 2004; *apud*. Maggi; Krämer, 2019), essa variação ocorre de acordo com distribuição da doença entre as regiões, as condições ambientais, densidade de vetores e cães, bem como atenção médica veterinária (Silva, 2022).

A investigação, o diagnóstico e o tratamento da dirofilariose em cães são vitais, já que a cura da enfermidade também é uma forma de controlar sua prevalência (Zhang, 2022). Nos cães a tosse discreta é o sinal clínico mais comumente identificado, pode ter evolução gradativa, e posteriormente, o animal pode apresentar resistência às atividades e aparência mais abatida (Greene, 2015).

De acordo com Alho *et al.* (2013) o teste para pesquisa de antígenos, é um dos testes mais utilizados para o diagnóstico laboratorial, por ser um método rápido, fácil e sensível. Contudo, outras técnicas também são utilizadas, como pesquisa de microfírias, com a técnica da gota fresca ou esfregaço sanguíneo (Alho *et al.*, 2013). Segundo Noack *et al.* (2021) a radiografia e a ecocardiografia são métodos adicionais para confirmar o diagnóstico e avaliar a gravidade e prognóstico da dirofilariose, especialmente em cães.

A instituição do tratamento pode ser considerada como um fator importante para a redução da disseminação da doença, uma vez que os hospedeiros definitivos atuam como reservatório dos parasitas (Tasić-Otašević *et al.*, 2015). O uso de melarsomina para o tratamento se mostra seguro e eficaz, sendo fácil a sua administração (American Heartworm Society, 2018).

Tal fato se dá devido o medicamento conter uma nova molécula que demonstra ter eficácia elevada contra parasitas a partir de quatro meses de desenvolvimento (Ettinger, Feldman e Cote, 2016; American Heartworm Society, 2018).

Segundo Mctier *et al.* (2019) a estratégia de tratamento é fundamental, uma vez que muitos parasitas já se encontram resistentes às lactonas macrocíclicas, principal classe de fármacos utilizada principalmente no tratamento das formas imaturas dos agentes de dirofilariose.

Noack *et al.* (2021) afirmam ser extremamente importante a prevenção da dirofilaria e os meios de controle, acreditando que o tratamento preventivo de melhor eficácia são os ativos da classe em lactonas macrocíclicas. Ademais, os autores destacam ainda que a tecnologia e os estudos estão avançados de forma significativa para descobrir novas formas de prevenção e proteção tanto para os animais como para os seres humanos (Noack *et al.*, 2021).

Ainda, conforme Pennisi *et al.* (2020) a prevenção é um fator importante, pois quando se trata de felinos acometidos pela dirofilariose não há tratamento adúlticida recomendado. Os tratamentos utilizados para cães não são seguros para felinos e podem aumentar o risco do desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar e reações anafiláticas em resposta a morte dos parasitos (Pennisi *et al.*, 2020).

Existe ainda a possibilidade de abordagem cirúrgica, porém essa estratégia de tratamento é indicada quando se tem uma carga parasitária muito alta, o que faz com que o animal possa desenvolver um tromboembolismo pulmonar devido ao alto número de vermes alojados tanto em artéria pulmonar, quanto em ventrículo direito (Hoch; Strickland, 2008).

A presente revisão de literatura tem como objetivo apresentar a etiologia, epidemiologia e patogenia da doença, destacando, os sinais clínicos identificados e os métodos de diagnóstico bem como o tratamento para a dirofilariose em cães, identificando os fatores associados à falha terapêutica, propondo estratégias para melhorar a eficiência do tratamento e pretende, ainda, apresentar as principais formas de prevenção.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A dirofilariose é uma doença parasitária transmitida por mosquitos dos gêneros *Aedes*, *Anopheles* e *Culex*, havendo a propagação através de picadas destes que são considerados como os hospedeiros intermediários da doença (Bolio-Gonzales *et al.*, 2007). Causada por nematódeos dos gêneros *Dirofilaria immitis*, *Dirofilaria repens* e *Dirofilaria tenuis*, tem como hospedeiros definitivos os cães, gatos e até mesmo os seres humanos, possuindo assim caráter zoonótico (Silva; Langoni, 2009). Apesar dos canídeos serem os principais hospedeiros definitivos das dirofilaria, estudos relatam que o agente responsável pela doença foi encontrado em mais de trinta espécies animais, entre eles os furões, ursos, focas, felídeos silvestres e leões-marinhos (Greene, 2015).

O agente do gênero *Dirofilaria Immits* é o mais comumente responsável pela afecção (Silva; Langoni, 2009). Este é um nematódeo pertencente a classe *Secernentea*, ordem *Spirurida*, subordem *Spirurina*, superfamília *Filarioidea*, família *Onchocercidae* e subfamília *Dirofilarinae* (McLaren *et al.*, 1975 *apud* Bowman e Atkins, 2009). Esses agentes são encontrados nos vasos sanguíneos e no coração dos seus hospedeiros definitivos, sendo popularmente conhecidos como verme do coração (Lobo; Alves; Munhoz, 2016).

A doença é emergente e cosmopolita sendo considerada uma importante ameaça à saúde pública, uma vez que infecções causadas por helmintos estão entre as mais assíduas no planeta, acometendo até 25% da população global (Selzer; Epe, 2021). A doença alcançou todos os cinquenta estados dos Estados Unidos, além de estar presente nas três Américas, nas Ilhas do Caribe, nas regiões litorâneas da África, no Japão, Indonésia e Austrália (Greene, 2015). Apesar da grande disponibilidade medicamentosa como formas de prevenção, as quantidades de casos identificados de cães com dirofilariose seguem aumentando (Greene, 2015).

Na América Latina a doença tem grande disseminação registrada, com exceção dos países Belize, Guatemala, Panamá, Guiana Francesa, Chile e Uruguai (Maggi;

Krämer, 2019). A grande ampliação nas atividades agrícolas, a alteração de paisagens, a falha no sistema de proteção dos ecossistemas e a instabilidade econômica são realidades propícias à criação, desenvolvimento e crescimento dos hospedeiros intermediários da doença (Maggi; Krämer, 2019).

A maioria dos estudos no território brasileiro são realizados em regiões litorâneas, podendo ser citadas como exemplo a região Nordeste; com os estados do Maranhão, com taxa de prevalência de 15% e Pernambuco com 11,54% na ocorrência da doença (Ahid *et al.*, 1999 *apud* Soares *et al.*, 2022; Ramos *et al.*, 2016 *apud* Soares *et al.*, 2022).

Ainda com relação ao Brasil, estudos demonstram que as taxas de frequência da doença variam consideravelmente de acordo com a região estudada, como por exemplo na região Sudeste em que as taxas médias de prevalência estavam em 17,2%, no Centro-oeste 5,8% e no Sul 12% (Barbosa; Alves; 2006, *apud* Silva; Langoni, 2009)

Um estudo realizado no município de Laguna no estado de Santa Catarina, verificou a ocorrência da Dirofilariose em cães. No trabalho foram coletadas 238 amostras de sangue de cães e aplicado aos tutores um formulário com questões gerais sobre saúde e bem-estar do animal de estimação. O trabalho evidenciou prevalência de 4,62% de Dirofilariose no município estudado (Sebolt *et al.*, 2022).

Na região sudeste do Brasil, um estudo sobre a prevalência da Dirofilariose foi realizado nos municípios de São Mateus e Grande Vitória, ambas regiões litorâneas do estado do Espírito Santo. Os autores avaliaram 72 amostras de sangue de cães de ambos os locais, sendo 22 e 50, respectivamente (Peroba; Sperandio; Martins, 2022). Cada amostra positiva apresentou quantidade de microfíliarias distintas umas das outras, o que evidenciou cães com quadros mais leves ou mais graves (Peroba, Sperandio e Martins, 2022).

De acordo com os resultados das análises hematológicas, foi identificada a frequência de 69,44% de infecção por *Dirofilaria immitis* nos animais avaliados (Peroba, Sperandio e Martins, 2022). No estudo realizado, para se confirmar os casos de infecções pela *D. immitis*, foram analisados a morfologia, que apresentaram cabeça em formato oval e cauda retilínea (Peroba, Sperandio e Martins, 2022).

2.2 CICLO DE VIDA, PATOGENIA E SINAIS CLÍNICOS

Como já citado, a *Dirofilaria immitis* é transmitida por diferentes espécies de mosquitos, que são hospedeiros intermediários da doença, em que no momento do repasto sanguíneo há a transmissão de microfírias ou larvas de primeiro estágio (L1) presentes no sangue dos hospedeiros definitivos infectados (Nelson, 2015). Ao serem transmitidas para o hospedeiro intermediários pelo sangue, as larvas (L1) evoluem para o estágio dois (L2) e, com o passar de duas semanas e meia a larva inicia a fase infecciosa dentro do mosquito (L3) espalhando-se pelas suas cavidades, chegando à cabeça e ao aparelho bucal, o que possibilita a transmissão para novos hospedeiros definitivos (Nelson, 2015; American Heartworm Society, 2018).

No momento de um novo repasto de sangue, as larvas L3 adentram o novo hospedeiro definitivo por via subcutânea, chegando a fase L4 com cerca de 9 a 12 dias, e entre 2 e 3 meses após a infecção a larva atinge o seu último estágio juvenil (L5), onde, entram nas vias vasculares em até 100 dias de infecção, se movimentando, preferencialmente, para as artérias pulmonares periféricas, e a medida que os parasitas aumentam em tamanho e número, adentram no ventrículo direito o que em casos avançados poderá resultar avançar para a síndrome da veia cava (Nelson, 2015; American Heartworm Society, 2018).

Para tanto, as dirofilárias causam danos às artérias pulmonares e aos pulmões do animal hospedeiro e o nível de gravidade da doença pode ser determinado de acordo com a quantidade de vermes presentes e a extensão do período (Greene, 2015). Grande parte de cães que estão infectados com uma quantidade pequena da *Dirofilaria immitis* não apresentam sinais clínicos manifestos (Costa; Oliveira, 2022).

As alterações circulatórias ocorrem quando a infecção se encontra em um nível crônico e intenso, a qual acarreta insuficiência cardíaca diante do bloqueio do fluxo sanguíneo habitual (Costa; Oliveira, 2022). A patogenia está diretamente relacionada aos vermes adultos, os quais acarretam danos as células do endotélio vascular dos vasos pulmonares, proliferação vilosa e infiltrados neutrofílicos nas paredes vasculares (Greene, 2015) que irão resultar, muitas vezes, na redução do débito cardíaco, gerando insuficiência cardíaca direita (Dall’Agnol, 2022).

Cães que não possuem frequência de atividades físicas, por vezes, podem sustentar a presença do verme, não apresentando sinais clínicos (Greene, 2015). Os fatores que influenciam no aparecimento dos sinais clínicos possuem relação com a quantidade de vermes presentes e com diversos outros fatores, como o tamanho do animal, resposta singular do hospedeiro ao parasito, a extensão da infecção e a vida ativa do cão nas atividades diárias (Greene, 2015).

Como sintomas iniciais, uma tosse discreta é o sinal clínico mais comumente identificado, essa ter considerada evolução gradativa, em que, posteriormente, podem os pacientes podem apresentar certa resistência às atividades e aparência mais abatida (Greene, 2015). Para tanto, os animais infectados em níveis mais altos, podem-se apresentar relutante quanto a realização de exercícios físicos, apresentam perda de condição corporal, além da possibilidade de ser identificada a tosse crônica com hemoptise como sintomas (Costa; Oliveira, 2022).

Em casos mais críticos, entre os sinais clínicos, além dos sintomas iniciais, estão a dispneia, sons cardíacos e pulmonares incomuns, hepatomegalia, síncope, ascite e até a morte (Greene, 2015). Nelson (2015) apresentou os níveis de gravidade da *Dirofilariose* nos cães, destacando, inicialmente, a classe 1, também identificada como classe leve, onde o animal não apresenta sinal radiográfico e anormalidades clinicopatológicas, mas apenas sinais clínicos, que são a ausência ou pouca frequência de tosse, fadiga ao exercício ou perda singular de condição corporal.

A classe 2, ou classe moderada, apresenta os mesmos sinais clínicos da classe anterior, porém é identificada a presença de sinais radiográficos com o aumento ventricular direito e/ou aumento na artéria pulmonar, opacidade perivascular e alveolar, ou opacidades intersticiais mistas (Nelson, 2015). Quanto as anormalidades clinicopatológicas, pode haver, mais ou menos, anemia discreta, com valores de hematócrito até 30% e proteinúria [(2+ na tira reagente) (Nelson, 2015)].

A classe 3 (grave) manifesta perda de condições gerais ou diminuição de massa magra, fadiga à atividade leve, tosse casual ou frequente, dispneia e insuficiência cardíaca no lado direito (Nelson, 2015). Nos sinais radiográficos, vê-se um aumento do ventrículo atrial direito, aumento da artéria pulmonar de forma moderada a grave, opacidades intersticiais/alveolares mistas perivasculares ou difusas, e evidência de

tromboembolismo (Nelson, 2015).

Já o último nível, classe 4, também grave, se trata da chamada síndrome da veia cava, que ocorre devido a uma grande quantidade de vermes que obstruem a entrada da veia para o coração, impedindo o fluxo, ocasionando um choque cardiovascular por baixo débito (Nelson, 2015). Nesse caso, o tratamento com adulticidas não deve ser realizado antes da remoção dos vermes pela via cirúrgica (Nelson, 2015).

2.3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença é feito a partir de um histórico detalhado e um bom exame clínico, questionando e recebendo do tutor o máximo de informações possíveis, como por exemplo se o local onde o paciente reside pertence alguma área endêmica (Armache, 2022). Os principais questionamentos direcionados ao tutor durante a anamnese, além do habitat são os sinais clínicos que o animal possa demonstrar (Armache, 2022).

Por ser uma doença que atinge principalmente o sistema cardiorrespiratório as perguntas mais frequentes e relevantes a serem feitas são: O animal lhe parece fraco? Cansa-se com facilidade? Estava acostumado a correr e já não o faz mais? Tosse ou ronca? A tosse é seca ou com expectoração? Frequência? Tosse ou ronco piora a noite ou após exercício? notou mudança de cor de mucosa? (Conceição, 2021).

Após a realização de anamnese detalhada, o profissional médico veterinário deve seguir para um exame físico minucioso, focando nas possíveis alterações cardiocirculatórias, com atenção redobrada a parâmetros como: frequência cardíaca, frequência respiratória, coloração de mucosas, tempo de preenchimento capilar e, com uma boa ausculta cardíaca, deverá verificar possíveis arritmias, sopros e ruídos, construindo a partir daí uma linha de raciocínio para solicitações de exames e diagnóstico em que o médico veterinário deverá conciliar a clínica com exames complementares para um diagnóstico definitivo (Conceição, 2021).

Existem exames parasitológicos com sangue periférico, esfregaço sanguíneo para a detecção de microfilárias, método de knott modificado, teste imunocromatográfico, teste de ELISA, e PCR, radiografia torácica, ecocardiograma e

eletrocardiograma (Silveira, 2018). Porém, de acordo com Carrar *et al.*, 2019), atualmente o exame complementar mais utilizado por veterinários, pela facilidade e rapidez, é o ensaio imunoabsorvente ligado a enzima (ELISA) para detecção de antígeno.

O método ELISA, ou do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, consiste em um ensaio de absorção imunoenzimática, que especifica a reação de ligação do atígeo-anticorpo (Ag-Ac) com a sensibilidade de uma reação enzimática, o que proporciona a detecção de tal substância em quantidades mínimas com alta confiabilidade (Pereira, 2019).

Os subtipos deste método são diferenciados em ELISA direto, onde o anticorpo é quimicamente marcado por uma enzima, e o antígeno é ligado à uma microplaca com capacidade de absorver qualquer proteína, sendo possível a formação de um complexo Ag-Ac que será quantificada pela reação que revela um substrato incolor em um meio colorido, essa mudança poderá ser lida na placa onde ocorreu, o que facilita a coleta dos dados firmando o resultado em questão (Pereira, 2019).

O ELISA indireto, que consiste na identificação e quantificação de anticorpos contidos por meio da ligação Ac-Ag, onde o Ac conjugado e o substrato enzimático evidenciam a produção de cores através das reações de oxidação ou hidrólise durante o processo evidenciando a concentração do Ac primário. Esse método permite a identificação de vários isotipos de imunoglobulinas, sendo muito utilizado para diagnóstico IgA, IgG, IgM e IgE (Pereira, 2019).

O método ELISA competitivo é um quantitativo por meio da inibição de ligação Ag-Ac, onde não ocorrerá ligação Ac-Ag na fase absorviva que causa uma reação adversa entre o analito e a intensidade da coloração resultante, caso a solução não seja composta por Ag, os anticorpos se ligarão aos fixados na placa (Pereira, 2019).

Outro teste de triagem utilizado na rotina é o Snap test de dirofilariose, classificado sensível com baixa parasitemia [(presença de 1 a 2 parasitas) (Salgueiro, 2016)], o qual utiliza o método ELISA, sendo colocadas, para tanto, 3 (três) gotas de soro e 4 (quatro) gotas de conjugado (Oliveira; Harger; Zoellner, 2023).

Além destes, existe ainda o teste de Knott, que detecta a presença de microfilárias na circulação, tornando possível a caracterização morfológica, bem como a fazer a diferenciação entre as espécies (Dall’Agnol, 2022). O teste modificado de Knott detecta a presença antígenos circulantes a partir de proteínas produzidas por fêmeas adultas de *D. immitis* (American Heartworm Society, 2018). Esse método diagnóstico possui maior eficácia entre 5 (cinco) e 6 (seis) meses após a infecção, diante da baixa concentração de microfilária em períodos menores, uma vez que esse é o tempo médio necessário para que as larvas cheguem na fase adulta, podendo dar falso-negativo (American Heartworm Society, 2018).

Na técnica de Knott é utilizado um tubo Falcon com 9 ml de água e 1 ml de sangue com EDTA (Pegado; Andrade, 2019). O tubo tem que ser homogeneizado cinco vezes e mantido em temperatura ambiente até três minutos (Pegado; Andrade, 2019). Logo após o tubo é levado para centrifuga, e centrifugado por cinco minutos a 3000 rpm (rotações por minuto), e dispensado o sobrenadante. Deve-se então utilizar uma pipeta para depositar o sedimento em uma lâmina para a microscopia para identificação específica do gênero das microfilárias (Pegado; Andrade, 2019).

Outro método de diagnóstico laboratorial é a gota a fresco, que além de simples, é barato e o médico veterinário necessita de apenas uma gota de sangue do paciente para a pesquisa de microfilárias (American Heartworm Society, 2018). Em amostras positivas, possivelmente há a visualização de das formas imaturas do agente através do deslocamento das células sanguíneas no campo microscópico pelo movimento das mesmas (American Heartworm Society, 2018).

Além dos exames laboratoriais, os exames de imagem como: radiografia torácica utilizada para observar a silhueta cardíaca e possíveis edemas pulmonares, e o ecocardiograma, que permite a visualização de vermes adultos na valva pulmonar e câmaras cardíacas, são utilizados para identificar possíveis danos causados pela presença dos parasitas em órgãos alvo e até mesmo avaliar a gravidade, progressão, estágio da doença e avaliação do seu prognóstico (American Heartworm Society, 2018).

A Radiografia Torácica é um método de diagnóstico de amplamente difundido na rotina de clínica médica veterinária (Banon, 2012), utilizado para avaliar a silhueta

cardíaca, que consiste no método empírico, que a partir dos conhecimentos anatômicos radiográficos do médico veterinário, serão observadas alterações de forma, tamanho de partes específicas do coração (Silva *et al.*, 2020).

Já o Ecocardiograma consiste em uma técnica para avaliação diagnóstica não invasiva e de grande importância para diagnóstico de animais cardiopatas, visto que proporciona uma melhor visibilidade de disfunções cardíacas que outros exames de imagem não são capazes de identificar (Marques, 2020).

Na rotina clínica da medicina veterinária são utilizadas duas técnicas para realização do ecocardiograma (ECO), são elas o modo monodimensional ou modo-M e o modo bidimensional ou modo-B, também pode ser associado ao Doppler, agregando uma abrangência no diagnóstico do paciente (Marques, 2020).

O modo-M se caracteriza pela melhor conferência de imagens, pois se faz mais eficiente e preciso nas imagens formadas, fazendo com que as medidas em questão sejam mais exatas em comparação ao modo-B, porém durante a captura pode ser uma desvantagem por contar com o alinhamento correto do feixe de ultrassom (Marques, 2020). No modo-B são captadas imagens em tempo real, sendo mais eficiente na análise morfológica e fisiológica cardíaca, proporcionando maior assertividade no cálculo do volume ventricular e toda performance (Marques, 2020).

A associação do ECO com o doppler agrega informações mais precisas quanto à fisiologia cardiovascular, sendo imprescindível no diagnóstico de lesões cardíacas que apresentam alteração no volume e velocidade do fluxo sanguíneo, agregado às imagens obtidas no ECO, o exame se torna mais rico em informações proporcionando um diagnóstico mais assertivo e avaliação do prognóstico do paciente cardiopata, ou com disfunções cardíacas causadas por patologias secundárias (Marques, 2020).

2.4 TRATAMENTO

A dirofilariose é uma doença grave que afeta cães e gatos e requer esquemas terapêuticos específicos para o seu tratamento na medicina veterinária. O objetivo do tratamento é eliminar o parasita adulto do coração e controlar os sintomas associados à doença. Existem diferentes abordagens terapêuticas utilizadas pelos veterinários,

dependendo do estágio da infecção e das condições clínicas do animal (Silveira, 2018).

Por ser uma afecção que gera consideráveis riscos de complicações tromboembólicas, os animais devem ser minuciosamente avaliados e classificados em relação aos riscos de desenvolvimento do tromboembolismo para assim realizar a definição do esquema terapêutico mais adequado para aquele paciente, em que de acordo com estudos os animais podem ser classificados como baixo e alto risco de ocorrência de complicações tromboembólicas (Venco *et al.*, 2005).

Para o tratamento da dirofilariose em animais domésticos, algumas drogas como ivermectina, dietilcarbamazina e fármacos da classe dos benzimidazóis são comumente utilizadas, se mostrando efetivas na eliminação das microfilárias (Greene, 2015).

A Ivermectina é um fármaco anti-helmíntico semissintético de amplo espectro do grupo das lactonas macrocíclicas (Crump, 2017). Seu mecanismo de ação consiste no impedimento da motilidade, alimentação e reprodução dos nematódeos através do bloqueio dos canais de cloreto ativados por glutamato, causando a hiperpolarização dos nervos ou células musculares pelo aumento da permeabilidade ao íon cloreto através da membrana celular (Laing; Gillan; Devaney, 2017).

O albendazol é um fármaco da classe dos benzimidazóis e também possui amplo espectro de atividade, além de boa tolerância e baixo custo (Almeida *et al.*, 2017). Sua função antinematóidea está relacionada à alteração das funções celulares básicas através do bloqueio da polimerização da tubulina, uma proteína estrutural do parasita, levando a perda de homeostase celular e morte (Almeida *et al.*, 2017).

A dietilcarbamazina é um medicamento antifilarial que para algumas espécies de nematódeos possui efeito tanto microfilaricida quanto adulticida. Sua ação é conferida através da alteração do metabolismo do ácido aracônico do parasita, e nas células endoteliais do hospedeiro, amplificando a adesão dos parasitas ao endotélio permitindo a atuação das células de defesa do hospedeiro (Costa, 2017).

O tratamento das formas adultas da dirofilariose é importante pois as formas adultas do parasito se alojam na artéria pulmonar e no ventrículo direito, sendo responsáveis pela maioria dos sinais clínicos da doença em cães e gatos, além de perpetuar a transmissão da doença através da produção das microfilárias pelas fêmeas adultas (Kryvoruchenko, 2022).

Outro fármaco utilizado para eliminação das formas adultas na dirofilariose canina é a melarsomina que por ser uma molécula segura, de fácil administração e eficaz contra parasitas com mais de quatro meses de desenvolvimento é o principal fármaco utilizado como adulticida. A melarsomina é administrada por meio de injeções profundas nos músculos lombares do cão, normalmente em um regime de tratamento de três injeções espaçadas ao longo de dois meses (American Heartworm Society, 2018).

A melarsomina age eliminando as formas adultas do parasita do coração, ajudando a reduzir os danos cardíacos e pulmonares causados pela doença. É um medicamento eficaz, mas por sua baixa margem de segurança, pode demonstrar diversos efeitos colaterais significativos, como dor e inflamação no local da injeção, reações alérgicas e danos ao fígado. O paciente submetido ao tratamento com melarsomina deve ser internado e monitorado durante a administração do fármaco por até 24 horas após as injeções (Carrari; Fraçoso; Mançanares, 2019).

Além do tratamento com melarsomina, é essencial que os cães infectados pela dirofilariose canina recebam cuidados adicionais, como repouso adequado, restrição de exercícios físicos, pois a morte dos parasitas adultos pode ocasionar no desenvolvimento de tromboembolismo pulmonar grave e morte. O protocolo de utilização de 3 doses é utilizado para prevenir a morte de grande quantidade de vermes adultos de uma só vez, reduzindo também o risco de tromboembolismo pulmonar grave (Ames; Atkins, 2020).

A doxiciclina é um fármaco antibiótico das tetraciclinas que é frequentemente utilizada como terapia adjuvante no tratamento da dirofilariose em animais domésticos. A doxiciclina não atua diretamente na *D. Immitis*, mas nas bactérias endossimbióticas do gênero *Wolbachia* e é considerada uma terapia complementar ao tratamento convencional com medicamentos antifilarioses (Kramer; Genchi, 2014).

A administração da doxiciclina ajuda a reduzir a carga bacteriana das *Wolbachia*, o que resulta em efeitos benéficos adicionais, como diminuição da inflamação, melhoria da resposta imunológica e aumento da eficácia dos medicamentos antifilarioses. O uso da doxiciclina como terapia adjuvante tem se mostrado eficaz na redução da gravidade da doença, além de contribuir para a melhora geral do animal durante o tratamento da dirofilariose (Kramer *et al.*, 2018; Venco *et al.*, 2005).

O tratamento cirúrgico da dirofilariose em animais domésticos é uma opção terapêutica utilizada em casos mais avançados da doença. A cirurgia é indicada quando há uma carga parasitária significativa, obstrução grave de vasos sanguíneos ou complicações cardiovasculares (síndrome da veia cava) associadas à presença dos vermes adultos (Nelson, 2015). Durante o procedimento cirúrgico, os vermes adultos são removidos dos vasos sanguíneos, geralmente da artéria pulmonar ou do ventrículo direito do coração, por meio de uma abertura cuidadosa e delicada (Venco; Kramer; Genchi, 2005).

A abordagem cirúrgica permite aliviar a carga parasitária no animal e reduzir o risco de complicações associadas à presença dos vermes. Para a realização deste protocolo terapêutico é necessário a realização de exames imaginológicos para a confirmação de que os nematódeos estão em regiões cirurgicamente acessíveis (Georgiev; Shukerova; Petrova, 2016).

Apesar de ser um procedimento cirúrgico complexo, por exigir a abertura da cavidade torácica, o procedimento, quando realizado por um cirurgião experiente apresenta uma boa taxa de sobrevivência. Após a cirurgia, o tratamento com fármacos adulticidas deve ser realizado para garantir a adequada eliminação dos parasitas (Georgiev; Shukerova; Petrova, 2016).

Em casos avançados de dirofilariose com complicações cardíacas significativas, podem ser necessários cuidados de suporte adicionais. Isso pode incluir o uso de medicamentos para tratar insuficiência cardíaca, como diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), para reduzir a carga sobre o coração (Zhang, 2022).

Os animais classificados como altos riscos de desenvolvimento de tromboembolismo secundário devem ser submetidos ao tratamento cirúrgico anteriormente ao tratamento adulticida (Zhang, 2022).

Além disso, medicamentos antiparasitários, como a ivermectina, podem ser utilizados em conjunto com a melarsomina para tratar infecções menos graves ou como terapia complementar. Esses medicamentos ajudam a controlar a população de microfilárias, que são as formas jovens do parasita no sangue do animal (Carretón *et al.*, 2013).

Após o tratamento inicial, é essencial que os animais infectados sejam submetidos a exames de acompanhamento para avaliar a eficácia do tratamento. Isso pode incluir testes de sangue para verificar a presença de microfilárias e exames de imagem, como radiografias e ecocardiogramas, para avaliar a função cardíaca (Carretón *et al.*, 2013).

Além do tratamento direcionado ao animal infectado, é importante tomar medidas preventivas para evitar a infecção por dirofilariose. Isso inclui o uso de produtos antiparasitários mensais, como comprimidos ou spot-ons, que ajudam a prevenir a infecção e o desenvolvimento de larvas do parasita (Genchi *et al.*, 2001). O tratamento da dirofilariose na medicina veterinária requer uma abordagem abrangente, envolvendo não apenas o uso de medicamentos antiparasitários, mas também cuidados de suporte e medidas preventivas (Almeida *et al.*, 2017). É fundamental que os proprietários de animais sigam as recomendações do veterinário e mantenham a adesão ao tratamento para garantir a eficácia e o bem-estar do animal infectado. A detecção precoce da doença e o tratamento imediato são essenciais para aumentar as chances de recuperação e minimizar os danos causados pela dirofilariose (Almeida *et al.*, 2017).

Embora existam diversos esquemas terapêuticos eficazes para o tratamento da dirofilariose na medicina veterinária, é importante mencionar que algumas falhas terapêuticas podem ocorrer. Essas falhas podem ser atribuídas a diferentes fatores, como estágio avançado da infecção, resistência do parasita aos medicamentos, condições de saúde do animal e adesão inadequada ao tratamento (Noack *et al.*, 2021).

Uma das principais causas de falha terapêutica é a presença de infecção em estágio avançado. Quando a doença atinge um estágio mais grave, com danos significativos no coração e nos pulmões, o tratamento pode ser menos eficaz. Nesses casos, a terapia pode não ser capaz de reverter completamente as complicações cardíacas e pulmonares causadas pela dirofilariose (Serrano-Parreño *et al.*, 2017).

Outro fator que pode levar a falhas terapêuticas é a resistência do parasita aos medicamentos utilizados. Há relatos de casos de resistência do parasita a certos medicamentos antiparasitários, como a ivermectina, o que pode dificultar o controle da infecção e exigir a busca por alternativas terapêuticas (Zhang, 2022).

Além disso, as condições de saúde do animal podem afetar a eficácia do tratamento. Por exemplo, cães com doença cardíaca pré-existente ou comprometimento do sistema imunológico podem ter uma resposta terapêutica limitada. Nessas situações, pode ser necessário adotar abordagens terapêuticas complementares juntamente a cuidados de suporte mais intensivos (Dantas-Torres *et al.*, 2023).

A falta de adesão adequada ao tratamento também pode levar a falhas terapêuticas. O tratamento da dirofilariose requer uma administração rigorosa de medicamentos, seguindo o protocolo prescrito pelo veterinário. A interrupção prematura do tratamento ou a administração irregular dos medicamentos podem permitir que o parasita sobreviva e se reproduza, comprometendo a eficácia do tratamento e sendo um fator predisponente no desenvolvimento da resistência do parasita (Wolstenholme *et al.*, 2015).

A presença de microfilárias no sangue após o tratamento também pode indicar uma falha terapêutica. Isso pode ocorrer devido a uma infestação maciça de microfilárias no momento do tratamento, dificultando sua eliminação completa. Nesses casos, podem ser necessárias estratégias adicionais para controlar a população de microfilárias e evitar a transmissão da doença para outros animais (Zhang, 2022).

A variação na resposta individual dos animais ao tratamento também pode contribuir para falhas terapêuticas. Alguns cães podem apresentar uma resposta inadequada aos medicamentos utilizados, mesmo seguindo o protocolo de tratamento corretamente. Isso pode estar relacionado a fatores genéticos ou a diferenças na imunidade do hospedeiro (Mctier *et al.*, 2019).

2.5 PREVENÇÃO

A prevenção da infecção em cães por meio do uso de lactonas macrocíclicas deve ser iniciado desde cedo, quando os filhotes têm cerca de sete semanas de idade. O controle da presença de microfilárias no sangue do cão só deve ser feito junto com o tratamento adulticida, sendo essas ações realizadas sob rigoroso acompanhamento veterinário devido ao risco de tromboembolismo e morte do paciente (Vieira *et al.*, 2020).

Para tanto, existem medidas a serem tomadas para a prevenção da doença, principalmente nas áreas de maior ocorrência, estando entre elas a administração de medicamentos lactonas macrocíclicas, incluindo avermectinas (ivermectina, selamectina) e milbemicinas (milbemicina oxima, moxidectina), sendo fornecidos de acordo com cada caso (Nelson, 2015). As avermectinas e as milbemicinas possuem eficiência em combater larvas de terceira e quarta etapa em administração nos dois primeiros meses após a infecção, ocasião que geram a paralisia muscular e morte do nematoide no momento da interação com canais de cloro da membrana (Nelson, 2015). Os medicamentos também podem alcançar sucesso contra as microfilárias e, de forma mais atípica, contra vermes já na fase adulta (Nelson, 2015).

Prioritariamente em regiões endêmicas, a orientação de prevenção para os cães filhotes é ideal que seja iniciada com o fornecimento das lactonas macrocíclicas o quanto antes, o qual deve ser realizado até os oito meses de idade (Salgueiro, 2018). Em casos animais com idades diversas, existindo erro ou esquecimento de administração do medicamento que visa a prevenção da doença, é indicado que sejam feitas administrações contínuas durante doze meses, inicialmente, podendo ser estendido (Nelson, 2015).

As formas de administração das lactonas macrocíclicas se dão através de três vias, sendo: pela forma oral, abrangendo a ivermectina e a milbemicina aplicadas mensalmente; pela forma tópica, com moxidectina e selamectina; e pela administração parenteral, com dose única de moxidectina formulado com liberação lenta, injetado pela via subcutânea (American Heartworm Society, 2018). Para cães sem microfilaria, identificados através da realização do teste de microfilaria, a dietilcarbamazina (DEC) é uma droga preventiva para a dirofilariose, cuja administração deve se dar diariamente (Nelson, 2015).

Devido ao fato da transmissão se dar pela picada de um mosquito infectado, podem ser consideradas outras formas de prevenção, diversa da medicamentosa administrada ao animal, as quais se dão de forma conjunta entre médicos veterinários, proprietários de animais e setores públicos/municipais (American Heartworm Society, 2018). Inicialmente podem ser realizadas limpezas para eliminação dos locais propícios às larvas dos mosquitos, seja com a utilização de produtos químicos, ou impedindo que

a água fique parada (American Heartworm Society, 2018). Além disso, pode ser adotado o uso de sprays repelentes, junto com a lactona macrocíclica, e a restrição das atividades ao ar livre, em horários diversos dos normalmente conhecidos para alimentação dos mosquitos e distantes dos seus habitats (American Heartworm Society, 2018).

Além do controle farmacológico em animais, programas integrados também ajudam a combater o vetor responsável pela transmissão, como a implementação de medidas de saneamento ambiental, como sistemas de drenagem para evitar águas paradas onde os mosquitos possam se reproduzir (Vieira *et al.*, 2020). Outras ações incluem o controle químico por meio de drogas que inibem o crescimento dos insetos, o controle biológico com a introdução de peixes que se alimentam das larvas do mosquito em poço de água limpa, ou a introdução de bacilos que produzem endotoxinas (Vieira *et al.*, 2020).

É importante conscientizar os moradores sobre a importância de telar suas residências e utilizar mosquiteiros impregnados com piretróides. Se possível, também é recomendado o uso de produtos tópicos, como pipetas ou coleiras ectoparasiticidas, que atuam como repelentes (Vieira *et al.*, 2020)

Apesar da prevenção da dirofilariose ser relativamente simples, essa doença continua causando mortes em animais em todo o mundo e os casos da doença em seres humanos destaca a importância de pesquisas e estudos epidemiológicos para compreender melhor o novo modelo de distribuição da dirofilariose. Também é crucial desenvolver testes diagnósticos eficientes e não invasivos para o diagnóstico em humanos. É essencial conscientizar a comunidade médica, tanto na área humana quanto veterinária, sobre a importância dessa doença. Isso ajudará para que não ocorra erros de diagnóstico em seres humanos e a orientar os proprietários de animais sobre a necessidade de prevenção em áreas endêmicas da doença. Dessa forma, pode-se reduzir o risco de transmissão da doença para outros animais e para os seres humanos (Theis, 2005; Shearer, 2011).

É fundamental ressaltar que a prevenção da dirofilariose desempenha um papel crucial na redução das falhas terapêuticas. A adoção de medidas preventivas, como o uso regular de produtos antiparasitários preventivos, é a maneira mais eficaz de

proteger os animais da infecção (Kryvoruchenko, 2022).

Além disso, a detecção precoce da doença e o tratamento imediato são essenciais para aumentar as chances de recuperação e minimizar os danos causados pela dirofilariose. Ao adotar uma abordagem preventiva e a terapêutica adequada, é possível melhorar significativamente a eficácia do tratamento e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos animais afetados pela dirofilariose canina (Kryvoruchenko, 2022).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dirofilariose é uma doença de caráter zoonótico de prevalência mundial que afeta cães, gatos, principalmente animais de companhia, e seres humanos, sendo caracterizada como uma ameaça a saúde pública. A sua disseminação está ligada a fatores ambientais, como o clima, a região, presença de vetores e, por conseguinte, animais infectados, e a circulação de hospedeiros definitivos em locais com elevadas taxas de ocorrência da doença.

Mesmo com o tratamento, o animal infectado possui sinais clínicos que podem ser agravados e resultar em morte. Sendo assim, pôde-se o mais indicado é que o tutor realize a prevenção, especialmente quando se trata de locais endêmicos, evitando o contágio e a propagação da doença, prezando assim pela saúde e bem-estar do seu animal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALHO, A.M.; MEIRELES, J.; BELO, S.; CARVALHO, L.M. Dirofilariose canina e felina, uma parasitose em evolução (I) - Etiologia, Biologia e Epidemiologia. **Clínica Animal**, v.2, p.20-25, 2013. Disponível em: https://www.academia.edu/24744818/Dirofilariose_canina_e_felina_uma_parasitose_em_evolu%C3%A7%C3%A3o_I_Etiologia_Biologia_e_Epidemiologia. Acesso em: 03 mar. 2023.

ALMEIDA, M. et al. Considerações Gerais sobre os Anti-helmínticos. In: (Ed.), **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**, Edição: 6, Capítulo 42. 2017. p.547-555. ISBN 978-85-277-3080-8. Acesso em: 03 mar. 2023.

AMERICAN HEARTWORM SOCIETY. **Orientações atuais para prevenção, diagnóstico e controle da Dirofilariose (*Dirofilaria immitis*) em cães.** 2018. Disponível em: <https://www.heartwormsociety.org/images/pdf/2018-AHS-Canine-Guidelines.pdf>. Acesso em: 03 out. 2023.

AMES, M.K.; ATKINS, C.E. Tratamento de cães com dirofilariose grave. **Parasitologia Veterinária**, v.283, p.109131, 2020/07/01/2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521392>. Acesso em: 05 mar. 2023.

ARMACHE, Osmar. Métodos usados no diagnóstico de *Dirofilaria immitis* em cães. **Diagnóstico**, BABAHOYO: UTB, 2022, 2 maio, 2022. Disponível em: <http://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/11427?show=full>. Acesso em: 8 jun. 2023.

BANON, Gabriela. Mensurações radiográficas computadorizadas da silhueta cardíaca em cães da raça Poodle portadores de insuficiência valvar mitral. **Coração**, São Paulo, 25 maio 2012. DOI 10.11606/T.10.2012.tde-11102012-091802. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/10/10137/tde-11102012-091802/pt-br.php>. Acesso em: 14 jun. 2023.

BOLIO-GONZALES, M.E.; RODRIGUEZ-VIVAS, R.I.; SAURI-ARCEO, C.H.; GUTIERREZ-BLANCO, E.; ORTEGA-PACHECO, A.; COLIN-FLORES, R.F. Prevalence of the *Dirofilaria immitis* infection in dogs. **Veterinary Parasitology**, v 148, n.2, p.166-169, maio, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401707002774>. Acesso em: 04 out. 2023.

BOWMAN, Dwight D.; ATKINS, Clarke E. Heartworm Biology, Treatment, and Control. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 1127-1158, nov. 2009. Elsevier B.V. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.06.003>. Acesso em: 02 out. 2023

CARRAR, MARIELI *et al.* Dirofilariose: Revisão de Literatura. **Zoonoses**, UNIFEQB, 19 set. 2019. DOI ISSN 1982-0151. Disponível em: <http://locmaggst:8080/handle/prefix/2870>. Acesso em: 12 jun. 2023.

CARRARI, M.D.F.; FRAÇOSO, I.C.; MANÇANARES, C.A.F. Dirofilariose: revisão de literatura. **Encontro Acadêmico de Produção Científica de Medicina Veterinária**, 2019. Disponível em: <http://ibict.unifeob.edu.br:8080/jspui/bitstream/prefix/2870/1/DIROFILARIOSE.pdf>. Acesso em: 28 maio 2023.

CARRETÓN, E.; MORCHÓN, R.; GONZÁLEZ-MIGUEL, J.; JUSTE, M.C.; SIMÓN, F.; MONTOYA-ALONSO, J.A. Utility of cardiac biomarkers during adulticide treatment of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) in dogs. **Veterinary Parasitology**, v. 197, n. 1, p. 244-250, 2013/10/18/ 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759483/>. Acesso em: 13 maio 2023.

CONCEIÇÃO, Clifton. **Sanar Note Medicina Veterinária: Pequenos animais**. 2. ed. Salvador, BA: Sanar, 2021. 160 p. ISBN 978-65-87930-98-5.

COSTA, Y.G.C; OLIVEIRA, S.A.M. Incidência da Dirofilariose em Cães no Distrito Federal. **Anais** do 24º Simpósio de TCC do Centro universitário ICESP. 2022. Disponível em: http://nippromove.hospedagemdesites.ws/anais_simposio/arquivos_up/documentos/artigos/755dced61ad312a2b794d77343c4c02c.pdf. Acesso em: 02 out. 2023.

COSTA, A.F.C.F. **Estudo da prevalência de dirofilariose canina na região do Baixo Vouga**. 2017. Universidade de Tras-os-Montes e Alto Douro (Portugal). Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/22534/2/ESTUDO%20TRANSVERSAL%20DE%20DIROFILARIOSE%20CANINA%20NA%20REGI%C3%83O%20DA%20MADEIRA%20PORTUGALSara%20Pereira031003061ICBAS.pdf>. Acesso em: 29 maio 2023.

CRUMP, A. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. **The Journal of Antibiotics**, v.70, p.495-505, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ja201711>. Acesso em: 03 out. 2023.

DALL'AGNOL, Thaísa. Dirofilariose (Dirofilaria immitis) Canina no município de Niterói, Rio De Janeiro: Relato de Caso. **Dirofilariose**, Curitibanos, SC., 19 dez. 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/244329>. Acesso em: 13 jun. 2023.

DANTAS-TORRES, F. et al. Heartworm adulticide treatment: a tropical perspective. **Parasites & Vectors**, v.16, n.1, p.148, 2023/04/28 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37106364>. Acesso em: 27 maio 2023.

ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C.; COTE, E. **Textbook of Veterinary Internal Medicine-Inkling E-Book**. Elsevier health sciences, 2016. ISBN 032331239X.

GENCHI, C. et al. Eficácia da moxidectina na prevenção da infecção por dirofilariose adulta (Dirofilaria immitis) em cães. **Parassitologia**, v.43, n.3, p.139-141, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11921542/>. Acesso em: 21 maio 2023.

GEORGIEV, R.; SHUKEROVA, H.; PETROVA, N. **Surgical extraction of adult d. Immitis filariae from the pulmonary arteries of a patient with stage III heartworm disease**, 2016. Disponível em: <http://balkanvets.com/index.php>. Acesso em: 21 maio 2023.

GREENE, Craig E. **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos: Grupo GEN**, 2015. *E-book*. ISBN 978-85-277-2725-9. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2725-9/>. Acesso em: 06 out. 2023.

HOCH, H.; STRICKLAND, K. Canine and feline dirofilariasis: prophylaxis, treatment, and complications of treatment. **Compendium**, v.30, n.3, p.146, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18409141/>. Acesso em: 30 maio 2023.

KRAMER, L.; CROSARA, S.; GNUDI, G.; GENCHI, M.; MANGIA, C.; VIGLIETTI, A.; QUINTAVALLA, C. Wolbachia, doxycycline and macrocyclic lactones: New prospects in the treatment of canine heartworm disease. **Veterinary parasitology**, v.254, p.95-97, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29657018/>. Acesso em 30 maio 2023.

KRAMER, L.; GENCHI, C. Where are we with Wolbachia and doxycycline: an in- depth review of the current state of our knowledge. **Veterinary parasitology**, v. 206, n.1-2, p.1-4, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813786/>. Acesso em: 29 mar. 2023.

KRYVORUCHENKO, D. A eficácia do tratamento para dirofilariose em cães. **Mensagem Científica do LNU de Medicina Veterinária e Biotecnologias**. Série: Ciências Veterinárias, v.24, n.105, p.83-88, 2022. Disponível em: <https://nvlvet.com.ua/index.php/journal/article/view/4320/4422>. Acesso em: 30 mar. 2023.

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin – Old Drug, New Tricks? **Trends in Parasitology**, v.33, n.6, p.463-472, 2017. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922\(17\)30062-4](https://www.cell.com/trends/parasitology/fulltext/S1471-4922(17)30062-4). Acesso em: 03 out. 2023.

LOBO, Luís; ALVES, Margarida; MUNHOZ, Ana. Dirofilariose Canina. **Cardiologia, ReCiL - Repositório Científico Lusófona**, 14 set. 2016. Disponível em: <https://recil.ensinolusofona.pt/handle/10437/7254?mode=full>. Acesso em: 13 mar. 2023.

MAGGI, R.G.; KRÄMER, F. A review on the occurrence of companion vector-borne diseases in pet animals in Latin America. **Parasit. Vectors**. 2019, Mar 28, v.12, n.1, p.145. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30917860/>. Acesso em: 16 out. 2023.

MAITI, S. Dirofilariasis. In: PARIJA, S.C. e CHAUDHURY, A. (Ed.). **Textbook of Parasitic Zoonoses**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022, p.541-555. ISBN 978-981-16-7204-0. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-16-7204-0>. Acesso em: 22 set. 2023.

MARQUES, Josiane. Perfil clínico e ecocardiográfico de 60 cães atendidos no hospital veterinário da universidade federal de santa maria. **Perfil clínico e ecocardiográfico**, Santa Maria - RS, p.1-28, 27 fev., 2020. Disponível em: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/20551>. Acesso em: 14 jun. 2023.

MCTIER, T.L. et al. Preventive efficacy of oral moxidectin at various doses and dosage regimens against macrocyclic lactone-resistant heartworm (*Dirofilaria immitis*) strains in dogs. **Parasites & vectors**, v.12, n.1, p.1-11, 2019. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-019-3685-3>. Acesso em: 01 jun. 2023.

NELSON, Richard. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. Grupo GEN, 2015. *E-book*. ISBN 9788595156258. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595156258/>. Acesso em: 30 set. 2023.

NOACK, S. et al. Heartworm disease—Overview, intervention, and industry perspective. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 16, p. 65-89, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34030109/>. Acesso em: 01 jun. 2023.

OLIVEIRA, D.D.; HARGER, J.; ZOELLNER, K. **Infecção por *Dirofilaria immitis* em Cão**: Revisão de Literatura. Sociedade Educacional de Santa Catarina. Trabalho de Conclusão de Curso. Joinville, 2023. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/34830/1/Infec%C3%A7%C3%A3o%20por%20dirofilaria%20immitis%20em%20c%C3%A3o%20relato%20de%20caso.pdf>. Acesso em: 08 out. 2023.

PEGADO, I.; ANDRADE, P. Incidência de *Dirofilaria immitis* (LEIDY, 1856) por meio dos métodos de Knott modificado, Gota espessa e Imunocromatografia em cães atendidos no hospital veterinário Prof. Mário Dias Teixeira (HOVET-UFRA). **Dirofilariose canina**, UFRA/ Campus Belém (PA), 24 jul. 2019. Disponível em: bdta.ufra.edu.br/jspui/handle/123456789/1143. Acesso em: 13 jun. 2023.

PENNISI, M.G. et al. Dirofilarioses in cats: European guidelines from the ABCD on prevention and management. **J. Feline Med. Surg.**, v.22, n.5, p.442-451, May 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32326862/>. Acesso em: 02 jun. 2023.

PEREIRA, Raíssa. Comparação de técnicas de ensaio de absorção imunoenzimático (ELISA) para avaliação da reatividade de anticorpos anticocaína tipo IgG em camundongos. **Ensaio de Imunoabsorção Enzimática**, [s. l.], 24 jul. 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/32461>. Acesso em: 13 jun. 2023.

PEROBA, S.C.; SPERANDIO, N.C.; MARTINS, I.V.F. Identificação e diferenciação morfológica de microfilárias no sangue de cães do Espírito Santo. **PUBVET**, v.16, n.03, a1075, p.1-6, Mar., 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n03a1075.1-6>. Acesso em: 08 out. 2023.

SALGUEIRO, Joana Matado. DIROFILARIOSE CANINA. **Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**. Trabalho de Conclusão de Curso. Lisboa, 2016. Disponível em:

<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/244329/TCC%20Thai%CC%81sa%20Dall%27agnol.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Acesso em: 08 out. 2023.

SHEARER, P. **Literature Review – Heartworm Disease**. Banfield Applied Research & Knowledge Team, Banfield Pet Hospital, maio, 2011. Disponível em: <https://silo.tips/download/bark-literature-review-heartworm-disease-putting-knowledge-into-practice-introdu>. Acesso em: 04 maio 2023.

SEBOLT, A.P.R.; SNAK, A.; LIMA, F.R.; PILATI, G.V.T.; QUADROS, R.M.; MILETTI, L.C.; CHRYSSAFIDIS, A.L.; MOURA, A.B. Prevalence and risk factors for *Dirofilaria immitis* in dogs from Laguna, Santa Catarina, Brazil. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 29, abr. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2405939022000132>. Acesso em: 30 out. 2023.

SELZER, P.M; EPE, C. Antiparasitics in Animal Health: Quo Vadis? **Trends in Parasitology**, v.37, n.1, p.77-89, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471492220302464>. Acesso em: 03 out. 2023.

SERRANO-PARREÑO, B. et al. Pulmonary hypertension in dogs with heartworm before and after the adulticide protocol recommended by the American Heartworm Society. **Veterinary parasitology**, v.236, p.34-37, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288761/>. Acesso em: 04 jun. 2023.

SILVA, C. **Prevalência da *Dirofilaria immitis* em cães no Brasil**: uma revisão de literatura. 2022. Disponível em <https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/27565/1/TCC%20II%20de%20Carine%20Machado.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2023.

SILVA, F.F.S.; PINTO, A.N.B.C.F.; LORIGADOS, C.A.B.; LEITE, P.B. Reprodutibilidade e repetibilidade de mensuração radiográfica da silhueta cardíaca em cães da raça poodle. **Radiografia**, [s. l.], 23 mar. 2020. DOI <https://doi.org/10.1590/1809-6891v21e-45701>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/K5fDGZQPhR9vHzgpfYzH8pq/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 14 jun. 2023.

SILVA, Rodrigo Costa da; LANGONI, Hélio. *Dirofilariose*: Zoonose emergente negligenciada. **Ciência Rural**, Santa Maria, RS, v.39, n.5, p.1614-1623, ago. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/jkFwpYWrkmjLWvQfzbdWV6S/>. Acesso em: 03 out. 2023.

SILVEIRA, A.R.M. **Dirofilariose Canina**: Revisão Bibliográfica. 2018. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/24446/1/Disserta%c3%a7%c3%a3o%20Ana%20Rira%20Silveira.pdf>. Acesso em: 26 maio 2023.

SOARES, L.A.; MATIAS, I.C.; SILVA, C.G.; FILHO, H.S.O.; ALVES, P.M.M.; SOUZA, H.G.F.; BRASIL, A.W.L.; VILELA, V.L.R.; GALIZA, G.J.N.; MAIA, L.A. Prevalence and factors associated with *Dirofilaria immitis* infection in dogs in Sertão Paraibano, Northeast Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.42, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pvb/a/XN4JC6mp4BkMNsgdT3Tv5n/?lang=en#>. Acesso em: 16 out. 2023.

TASIĆ-OTAŠEVIĆ, S.A. et al. Canine and human *Dirofilaria* infections in the Balkan Peninsula. **Veterinary Parasitology**, v.209, n.3-4, p.151-156, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25769471/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

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: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039780/>. Acesso em: 26 maio 2023.

VIEIRA, V.M.A.; LABARTHE, N.V.; MOURA-MARTINIANO, N.O.; ALENCAR, M.F.L.; FERNANDES, P.A.; GAZETA, G.S.; MORAES-NETO, A.H.A. **Guia Metodológico**: “Capacitação profissional de Médicos Veterinários para o enfrentamento da dirofilariose canina no município da Baixada Fluminense, Rio de Janeiro”. LITEB/IOC/Fiocruz, Rio de Janeiro, 16p., 2020. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/40526/GUIA%20METODOL%C3%93GICO%20PARA%20MEDICO%20VETERINARIO%20DIROFILARIOSE%20CANINA%20NA%20BAIXADA%20FLUMINENSE.pdf?sequence=2&>. Acesso em: 05 jun. 2023.

VENCO, L.; KRAMER, L.; GENCHI, C. Heartworm disease in dogs: unusual clinical cases. **Veterinary Parasitology**, v.133, n.2-3, p.207-218, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/96yfWwjSFh78csjchvhVtPx/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 09 jun. 2023.

WOLSTENHOLME, A.J. et al. O surgimento de resistência à lactona macrocíclica no dirofilariose canina, *Dirofilaria immitis*. **Parasitologia**, v.142, n.10, p.1249-1259, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040450/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

ZHANG, Y. The understanding of heartworm disease: Diagnosis and treatments. **AIP Conference Proceedings**, 2022. AIP Publishing LLC. p.020010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147476/>. Acesso em: 11 jun. 2023.