

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

AGNES DANDARA ELVIRA GUSMÃO MAGALHÃES

JÉSSICA MAYARA SILVA DA ROCHA

SÉRGIO SOUZA FILHO

**DIROFILARIOSE EM CÃES: REVISÃO DE
LITERATURA**

RECIFE/2022

AGNES DANDARA ELVIRA GUSMÃO MAGALHÃES

JÉSSICA MAYARA SILVA DA ROCHA

SÉRGIO SOUZA FILHO

**DIROFILARIOSE EM CÃES: REVISÃO DE
LITERATURA**

Monografia apresentada ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina Veterinária.

Professora Orientadora: Profa. Dra. Mariana França O. Silva

RECIFE/2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

S586d Silva, Marcone José da
Dirofilariose em cães: revisão de literatura / Marcone José da Silva,
Vanessa Ramos da Cruz Pereira. - Recife: O Autor, 2022.
32 p.

Orientador(a): Dra Ana Carolina Messias de Souza Ferreira da
Costa.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Medicina Veterinária, 2022.

Inclui Referências.

1. Dirofilaria immitis. 2. Parasita. 3. Zoonose. I. Pereira, Vanessa
Ramos da Cruz. II. Centro Universitário Brasileiro - Unibra. III. Título.

CDU: 619

Em memória de Maria Doricea Gusmão e José Manoel da Silva com todo amor e gratidão, pessoas que foram exemplo de caráter e dignidade nos incentivando em nossa jornada.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter nos dado saúde e força para superar as dificuldades.

À esta universidade, seu corpo docente, direção e administração que oportunizaram a janela que hoje vislumbramos um horizonte superior, eivado pela acendrada confiança no mérito e ética aqui presentes.

À nossa orientadora Dra. Mariana, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

Aos nossos pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional!

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigado.

“A luta pela vida nem sempre é vantajosa aos fortes ou mais espertos. Mais cedo ou mais tarde, quem cativa a vitória é aquele que crê plenamente que conseguirá!”

Napolleon Hill.

DIROFILARIOSE EM CÃES: REVISÃO DE LITERATURA

Agnes Dandara Elvira Gusmão Magalhães¹

Jéssica Mayara Silva da Rocha¹

Sérgio Souza Filho¹

Mariana de França O. Silva²

Resumo: A dirofilariose canina é uma zoonose causada pela espécie *Dirofilaria immitis*, um nematoda pertencente à família Onchocercidae que parasita o sistema circulatório de cães domésticos ou silvestres – sendo também conhecida como "Verme do Coração". Esse nematoda encontra as condições favoráveis para seu perfeito desenvolvimento nas áreas litorâneas de regiões com clima temperado, tropical e subtropical, o que os torna predominantes na região Nordeste do Brasil. A transmissão dessa doença ocorre por meio da picada de seus vetores: os mosquitos hematófagos dos gêneros *Culex*, *Anopheles* e *Aedes*. Durante a picada, o vetor deposita as larvas de *D. immitis* no cão, onde desenvolvem-se até atingirem a maturidade e chegar na circulação sanguínea do animal. Alguns animais são assintomáticos, entretanto os sinais clínicos mais comuns são a perda de peso, letargia, tosse, dispnéia, síncope, baixa resistência ao exercício físico e hemoptise. Os casos mais graves podem ser fatais, nos quais as larvas atingem órgãos vitais como o pulmão e coração. Nesse sentido, é imprescindível um correto diagnóstico clínico e laboratorial, o que pode ser obtido por meio das metodologias Knott modificado, Gota espessa, ELIZA, dentre outros. Nesse contexto, os protocolos de atendimento da dirofilariose buscam ter o mínimo de complicações pós-tratamento associado a exterminação de todos os estágios larvais de *D. immitis*. Sendo assim, esse trabalho objetivou a elaboração de uma revisão bibliográfica sobre a dirofilariose, com foco nos cães como hospedeiros definitivos, onde foi utilizado a base de dados do google acadêmico e o Web of Science Scopus, com 37 artigos e teses. Contudo o tema dirofilariose de forma ampla, apresentando o verme, explicando sua patogenia, dando sugestões para o diagnóstico, tratamento e profilaxia, além de alertar sobre os males e problemas que a dirofilariose pode causar aos cães e humanos

Palavras-chave: *Dirofilaria immitis*. Canídeos. Zoonose. Verme do coração. Circulação sanguínea.

¹Graduandos em Medicina Veterinária pelo Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA
E-mail: agnes.dandara@gmail.com; jessykamay1992@gmail.com; sergio.protheus@gmail.com

² Professora da UNIBRA. Doutora em Biotecnologia.
E-mail: mariana.franca@grupounibra.com

CANINE HEARTWORM: LITERATURE REVIEW

Abstract: Canine dirofilariasis is a zoonosis caused by the species *Dirofilaria immitis*, a nematode belonging to the Onchocercidae family that parasitizes the circulatory system of domestic or wild dogs – also known as "Heartworm". This nematode finds favorable conditions for its perfect development in the coastal areas of regions with a temperate, tropical and subtropical climate, which makes them predominant in the Northeast region of Brazil. The transmission of this disease occurs through the bite of its vectors: hematophagous mosquitoes of the genera *Culex*, *Anopheles* and *Aedes*. During the bite, the vector deposits the *D. immitis* larvae in the dog, where they develop until they reach maturity and reach the animal's bloodstream. Some animals are asymptomatic, however the most common clinical signs are weight loss, lethargy, cough, dyspnea, syncope, low resistance to physical exercise and hemoptysis. The most serious cases can be fatal, in which the larvae reach vital organs such as the lungs and heart. In this sense, a correct clinical and laboratory diagnosis is essential, which can be obtained through the modified Knott, Thick Gout, ELIZA methodologies, among others. In this context, heartworm care protocols seek to have the minimum of post-treatment complications associated with the extermination of all larval stages of *D. immitis*. Therefore, this work aimed at the elaboration of a bibliographic review on heartworm disease, focusing on dogs as definitive hosts, where the academic google database and the Web of Science Scopus were used, with 37 articles and theses. However, the topic of dirofilariasis in a broad way, presenting the worm, explaining its pathogenesis, giving suggestions for diagnosis, treatment and prophylaxis, in addition to warning about the evils and problems that dirofilariasis can cause to dogs and humans

Keywords: *Dirofilaria immitis*. Canids. Zoonosis. Heartworm. Blood circulation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Microfilária de *Dirofilaria immitis* em esfregaço sanguíneo de um cão. -----16
- Figura 2 - *Dirofilaria immitis* fêmea (♀) e macho (♂).-----16
- Figura 3 - Fêmea de *Culex theileri*. -----17
- Figura 4 - Representação gráfica do ciclo biológico da espécie *Dirofilaria immitis*. -----18
- Figura 5 - Coração de um cão com parasitas adultos de *Dirofilaria immitis*.-----19
- Figura 6 - Distribuição geográfica da dirofilariose canina no continente americano. Regiões em azul representam áreas com presença de infecções por *Dirofilaria immitis*.-----22
- Figura 7 - Pesquisa de microfilária da espécie *Dirofilaria immitis* por meio do teste de Knott modificado. -----24
- Figura 8 - Radiografia projeção latero-lateral direita realizada ----26
- Figura 9 - Radiografia projeção ventro-dorsal -----26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação taxonômica da *Dirofilaria immitis*.-----15

Tabela 2- Classificação da gravidade da dirofilariose de acordo com os sinais clínicos.-----23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHS	American Heartworm Society
cm	Centímetro
°C	Grau celsius
ELIZA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
kg	Quilogramas
L1	Larva de primeiro estágio
L2	Larva de segundo estágio
L3	Larva de terceiro estágio
L4	Larva de quarto estágio
L5	Larva de quinto estágio
LM	Lactonas macrocíclicas
mf	Densidade média de microfilárias
mg	Miligramas
mL	Mililitros
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
µm	Micrômetro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	METODOLOGIA.....	14
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
3.1	Agende etiológico.....	15
3.1.1	Classificação taxonômica.....	15
3.1.2	Características morfológicas.....	15
3.1.3	Ciclo biológico.....	17
3.2	Patogenia.....	19
3.3	Epidemiologia.....	20
3.4	Sinais clínicos.....	22
3.5	Diagnóstico.....	23
3.6	Profilaxia, tratamento e controle.....	25
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
1	REFERÊNCIAS.....	29

1 INTRODUÇÃO

A dirofilariose é uma doença parasitária caracterizada como zoonose que acomete várias espécies de animais e tem o cão (*Canis lupus familiaris*) como seu hospedeiro definitivo (MADRIL et al., 2020). Seu agente etiológico é um nematódeo filarídeo da espécie *Dirofilaria immitis*, pertencente à família Onchocercidae, que depende de mosquitos hematófagos para o desenvolvimento de seu estágio infectante (CALAZANS et al., 2018).

A transmissão ocorre por meio da picada de mosquitos dos gêneros *Culex*, *Anopheles* e *Aedes*. Essa enfermidade ocorre quando o mosquito infectado inocula larvas de *D. immitis* no animal, ação que acontece por meio da picada. Consequentemente, essas larvas atravessam a parede dos tecidos subcutâneo e muscular, onde mudam de estágio larval e seguem migrando pelo corpo do animal até chegar na circulação sanguínea — podendo atingir até mesmo seus órgãos vitais, como é o caso do pulmão e coração. Por esse motivo, a dirofilariose também é conhecida como ‘Verme do Coração’ (Heartworm disease) (MASSA & HEINFERLLNER, 2022).

Essa zoonose é comumente diagnosticada, nesse caso, os felinos são considerados hospedeiros acidentais, pois possuem uma menor sensibilidade à microfilaremia – sendo rara e transitória devido a rápida ação do sistema imune (VIEIRA et al., 2019). Assim sendo, a dirofilariose em gatos ocorre por um curto período e geralmente é assintomática, sendo apenas alguns dos casos considerados agudos e graves (AHS, 2020). Assim como os cães, os furões são altamente suscetíveis a dirofilariose, porém, assim como os felinos, possuem baixa microfilaremia e baixa capacidade de transmissão (CALAZANS et al., 2018).

Segundo Portela et al. (2019), cães machos geralmente são os mais acometidos. Isso ocorre devido ao fato deles serem mantidos como animais de guarda em lugares abertos – o que os tornam desprotegidos e expostos aos mosquitos infectados. Além disso, cães idosos podem apresentar predominância de infecções em relação aos cães mais novos, sendo a idade um dos fatores de risco mais importantes (PEGADO et al., 2019).

Sendo uma doença de evolução crônica, o quadro de gravidade do portador da dirofilariose tem relação com sua carga parasitária (MASSA & HEINFERLLNER, 2022). Os sinais clínicos mais comuns são: perda de peso, letargia, tosse, dispneia, síncope, baixa resistência ao exercício físico e hemoptise. Por outro lado, alguns animais são assintomáticos e apenas apresentam os sinais clínicos quando a infecção tem um maior período de duração ou em casos mais severos da doença (CALAZANS, 2019). Os casos mais graves geralmente são fatais e o animal pode desenvolver também a síndrome da veia cava (condição médica de emergência). Isso ocorre devido à alta concentração de vermes adultos na veia cava caudal, no átrio direito e na válvula tricúspide. Assim sendo, nessa fase, o animal pode apresentar insuficiência cardíaca, pulsação da veia jugular, ascite, hemoglobinúria e outros sinais clínicos (PORTELA et al., 2019).

Sabe-se também que, apesar da importância da doença, a dirofilariose ainda é negligenciada pelas políticas públicas em regiões de alta ocorrência, sendo até mesmo considerada como uma doença enzoótica (VIEIRA et al., 2020). Por outro lado, nota-se o esforço da Organização Mundial de Saúde (OMS), que ainda em 1979 já considerava a dirofilariose como uma zoonose – principalmente devido tanto aos danos causados aos animais e seres humanos isoladamente, como também devido à relação próxima entre animais-homens.

Sendo assim, este trabalho objetivou a elaboração de uma revisão bibliográfica sobre a dirofilariose com foco nos cães como hospedeiros definitivos, devido a negligência das políticas públicas, faz-se necessário ter mais pesquisas, principalmente por se tratar de uma zoonose, e ter o clima brasileiro com grande possibilidades endêmicas.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica a partir da busca de artigos, dissertações de mestrado e livros publicados no período compreendido entre janeiro de 2018 a setembro de 2022 – período escolhido por representar os últimos 5 anos de publicações científicas. Entretanto, ainda que publicados há algum tempo, alguns artigos e livros clássicos também foram utilizados.

Para as buscas de artigos foram utilizadas as bases de dados da Google Acadêmico e SCOPUS, sempre a partir de diferentes associações dos seguintes descritores: “dirofilariose”, “*Dirofilaria immitis*”, “cão”, “canina”, “dirofilariasis”, “heartworm” e “canine”. A análise dos estudos envolveu a leitura de títulos, resumo e textos completos. Foram incluídas publicações relacionadas a Dirofilariose em cães e realizadas entre os anos de 1887 a 2022. Foram excluídos os estudos que contêm características semelhantes à dirofilaria *Notchtiella* (*Dirofilaria tenuis*, dirofilaria *repens* e dirofilaria *ursi*). Como resultados foram extraídos 60 artigos disponíveis na língua portuguesa e inglesa, 30 na base de dados do Google Acadêmico e 30 no SCOPUS. A partir destes, foram selecionados 37 artigos pelo título e excluídos 23 publicações que continham características semelhantes dirofilariose em cães ou eram relato de caso.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Agente etiológico

3.1.1 Classificação taxonômica

A espécie *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856; Railliet & Henry, 1911) pertence ao filo nematoda, com classificação taxonômica (tabela 1), no qual os animais são comumente encontrados como parasitas. Além disso, *D. immitis* pertence a classe Secernentea e a ordem Spirurida, sendo um verme cilíndrico longo e fino, com nítido dimorfismo sexual, ciclo biológico heterogênico (tendo mosquitos como hospedeiros intermediários) e de grande relevância para a Medicina Veterinária (RUPPERT et al., 2005). Além disso, pertencem a família Onchocercidae (Leiper, 1911) e ao gênero *Dirofilaria* – que foi descrito por Railliet & Henry em 1911, tendo como espécie-tipo *D. immitis* (Leidy, 1856) (LENT & DE FREITAS, 1937).

Tabela 1 – Classificação taxonômica da *Dirofilaria immitis*.

Reino	Animal
Filo	Nematoda
Classe	Secernetea
Ordem	Spirurida
Superfamília	Filarioidea
Família	Onchocercidae (Leiper, 1911)
Gênero	<i>Dirofilaria</i> (Railliet & Henry, 1911)
Espécie	<i>Dirofilaria immitis</i> (Leidy, 1856)

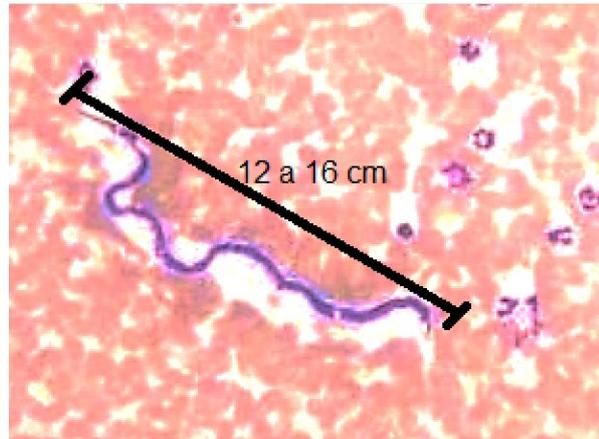
Fonte: ANDERSON, 2000.

3.1.2 Características morfológicas

As características morfológicas da *D. immitis* variam conforme a fase do ciclo evolutivo. As microfilárias não possuem bainha, têm cabeça com formato cônico, além de uma cauda reta, longa e fina – medindo em torno de 300 µm de comprimento e 6 µm de largura (figura 1). Por outro lado, o parasito adulto tem morfologia filiforme,

longa e cor esbranquiçada, apresentando diferentes dimensões e extremidades posteriores (COSTA, 2020).

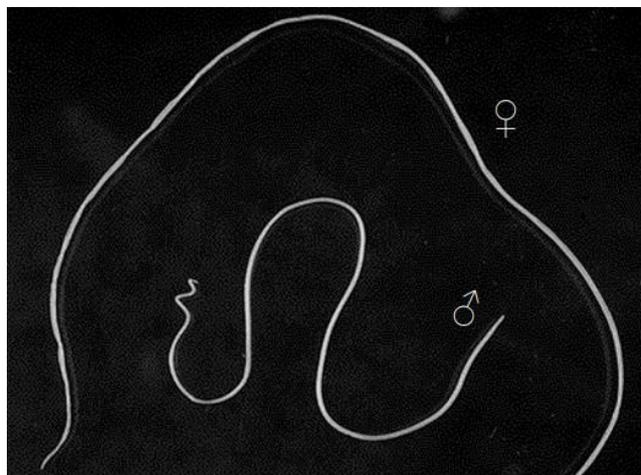
Figura 1 - Microfilaria de *Dirofilaria immitis* em esfregaço sanguíneo de um cão.



Fonte: DE SOUZA, 2018.

Além disso, seus indivíduos possuem dimorfismo sexual (figura 2). Os machos adultos medem cerca de 12 a 16 cm, possuindo 4 pares de papilas adjacentes a abertura da cloaca e 4 pares de abertura pós-cloacais (TAYLOR, 2016; NIKANDER, 2019). Adicionalmente, seu órgão reprodutor consiste em um testículo contínuo com um canal deferente que termina no ducto ejaculador na cloaca e a parte final do corpo dos machos é enrolada em forma de espiral, o que auxilia na copula (NIKANDER, 2019).

Figura 2 - *Dirofilaria immitis* fêmea (♀) e macho (♂)



Fonte: PACHECO, 2016.

Por outro lado, as fêmeas medem cerca de 25 a 30 cm de comprimento e, quando adultas, têm seu órgão reprodutor formado pelo ovário, oviduto e útero, que se abre na vulva. Além disso, sua cauda é arredondada, porém não termina em espiral – o que facilmente as diferencia dos machos (COSTA, 2020).

3.1.3 Ciclo biológico

A espécie *D. immitis* tem ciclo de vida heteroxeno e indireto, ou seja, necessita passar por um hospedeiro intermediário, sendo mais de 60 espécies de mosquitos hematófagos considerados vetores da *Dirofilaria* spp., entre eles podemos destacar a *Culex*. (figura 3) (Pacheco, 2016).

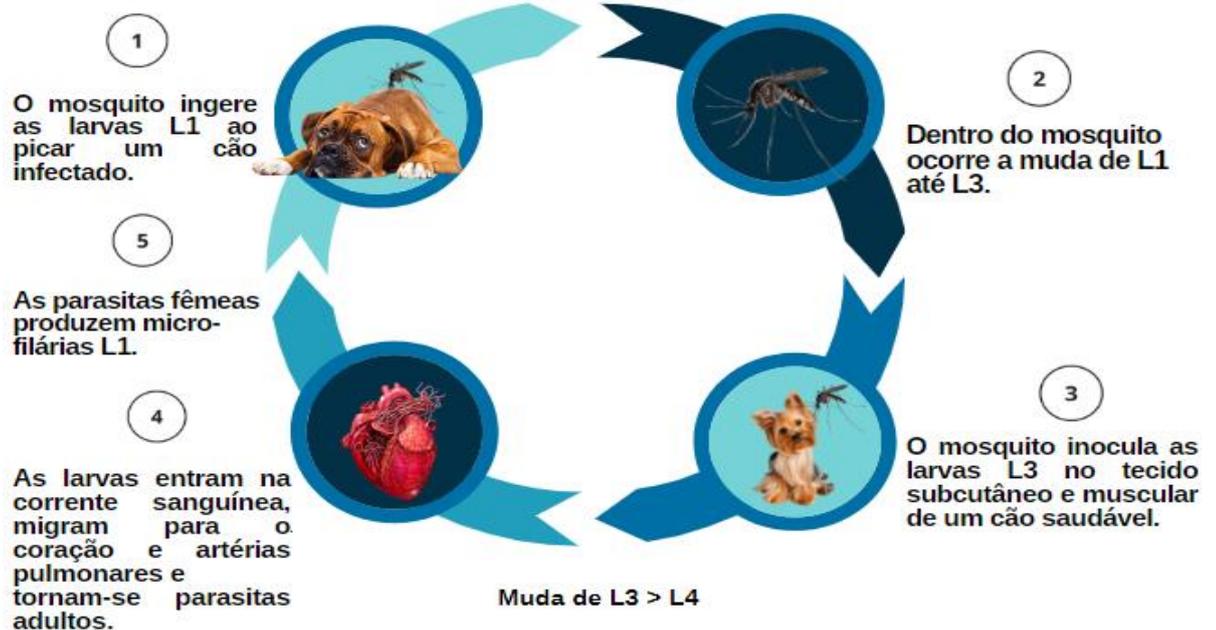
Figura 3. Fêmea de *Culex theileri*.



Fonte: ALHO et al., 2014.

Para completar o seu ciclo de vida, *D. immitis* tem o cão como seu hospedeiro definitivo mais comum e passa por diversos estágios de vida ao longo do tempo. O ciclo biológico pode ser melhor entendido se iniciado quando os mosquitos (principalmente aqueles dos gêneros *Culex*, *Anopheles* e *Aedes*) ingerem, por meio da picada de cães infectados (microfilaremico), as larvas de primeiro estágio (L1) (CALAZANS, 2018). Em seguida, agora dentro do mosquito, a L1 chega até os túbulos de malpighi, onde desenvolvem-se durante 10 a 28 dias, passando a larva de segundo estágio L2 até L3 (larva infectante) (figura 4).

Figura 4. Representação esquemática do ciclo biológico de *Dirofilaria immitis*.

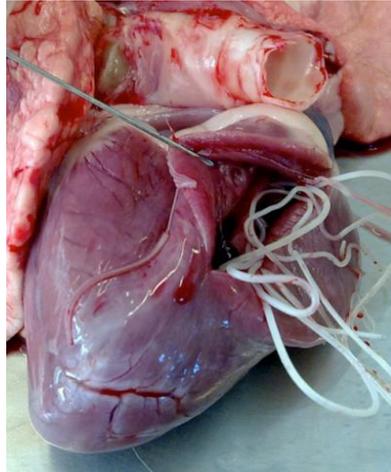


Fonte: OS AUTORES, 2022.

Quando o mosquito infectado realiza um novo repasto sanguíneo, as larvas de *D. immitis*, presentes no aparelho bucal desses mosquitos são transmitidas a um novo cão (hospedeiro). Neste hospedeiro, deixam de ser L3 e desenvolvem-se em L4 (larvas jovens adultas), passando de 3 a 4 dias nas paredes dos tecidos subcutâneo e muscular e, posteriormente, seguindo em direção ao tórax, período que leva entre 9 e 12 dias (MEIRELES et al., 2014).

Por fim, após 50 a 70 dias, as larvas mais uma vez mudam o estágio larval, agora tornando-se L5 (adulto sexualmente imaturo), e iniciam a migração para as artérias pulmonares e artérias coronárias. O desenvolvimento das larvas para o estágio adulto sexualmente maduro ocorre nas artérias pulmonares e no ventrículo direito (figura 5), o que dura de 120 a 210 dias, completando assim o ciclo e liberando as microfíliarias na circulação sanguínea do cão, onde podem chegar no coração, em um estado mais evolutivo com parasitas adultos (PEGADO et al., 2019).

Figura 5. Coração de um cão com parasitas adultos de *Dirofilaria immitis*.



Fonte: SIMÓN et al., 2012.

Além disso, a *Dirofilaria immitis* tem uma relação simbiótica com o gênero *Wolbachia*, bactérias gram-negativas encontradas nos sistemas reprodutores e nos cordões laterais de todos os estágios larvais e adultos da *D. immitis* (SILVEIRA, 2018). Segundo Ferrão (2018), existem várias evidências que sugerem essa natureza simbiótica, tendo *Wolbachia* spp. um papel importante na reprodução e na sobrevivência do nematoda. Por exemplo, estudos filogenéticos indicam que algumas características da evolução dessas bactérias coincidem com as de *D. immitis* (SILVEIRA, 2018 & FERRÃO, 2018).

3.2 Patogenia

Caracterizadas pelas lesões inflamatórias agudas e crônicas nos pulmões e em outros órgãos devido a presença da *Dirofilaria immitis* adultas e as microfíliarias circulantes, a dirofilariose é uma doença de progressão crônica (FERRÃO, 2018).

A natureza fisiopatológica da doença é identificada devido a presença de filárias adultas de *Dirofilaria immitis* nas artérias pulmonares e coronárias. O parasita promove múltiplas lesões na parede das artérias pulmonares provocando endarterites, aumento do espaço intercelulares e deformidades das células endoteliais da túnica íntima, levando a perda da elasticidade arterial e a passagem de albumina, plasma e células sanguíneas para o espaço perivascular. Ocorre também a formação de vilosidade intravasculares – endarterite proliferativa pulmonar – que resulta na diminuição do lúmen arterial. A patologia se desenvolve como consequência das

alterações vasculares que resultam em edema, inflamação do parênquima pulmonar e ruptura dos vasos (SILVEIRA 2018).

Quando há morte do parasita, naturalmente ou por meio do tratamento adulticida pode ocorrer danos vasculares mais graves como trombose, inflamação granulomatosa e inflamação da vilosidade rugosa (PEGADO & ANDRADE., 2019). À medida que a parasitose vai progredindo, as artérias pulmonares vão ficando largas e tortuosas, com paredes mais espessas e irregulares desregularizando o aporte sanguíneo e dificultando a resposta fisiológica para elevadas exigências de oxigênio, de forma a diminuir a capacidade para exercícios físicos (SILVEIRA, 2018).

Entre as principais consequências dessa patologia temos a hipertensão pulmonar, causada por vasoconstricção a qual pode levar a falência ventricular direita do miocárdio, aumento da pressão diastólica ventricular direita e falência cardíaca congestiva no lado direito do coração em associação com insuficiência da valva tricúspide. O débito cardíaco vai diminuindo progressivamente na medida em que acontece a falha do ventrículo direito. Pode ocorrer dispneia, fadiga e síncope durante os exercícios físicos por conta do débito cardíaco se tornar insuficiente. Além disso, uma pneumonia eosinofílica e síndrome respiratória podem ocorrer, sendo provocadas pela destruição imunológica de microfilarias na microcirculação pulmonar, resultando em um hospedeiro amicrofilarêmico. Esta síndrome ocorre quando as microfilárias revestidas por anticorpos aprisionadas na circulação pulmonar incitam uma reação inflamatória (FERRÃO, 2018).

Outro exemplo de consequência patológica é a síndrome da veia cava, que é causada devido a movimentação intensa do parasita nas artérias pulmonares para o ventrículo direito, o que prejudica o funcionamento da válvula tricúspide ocasionando insuficiência, aumento da volemia e pressão venosa, o que resulta na dificuldade de retorno da circulação. Esses fatores podem causar a morte do hospedeiro por hemólise, hemoglobinúria e coagulação intravascular disseminada (SILVEIRA, 2018).

3.3 Epidemiologia

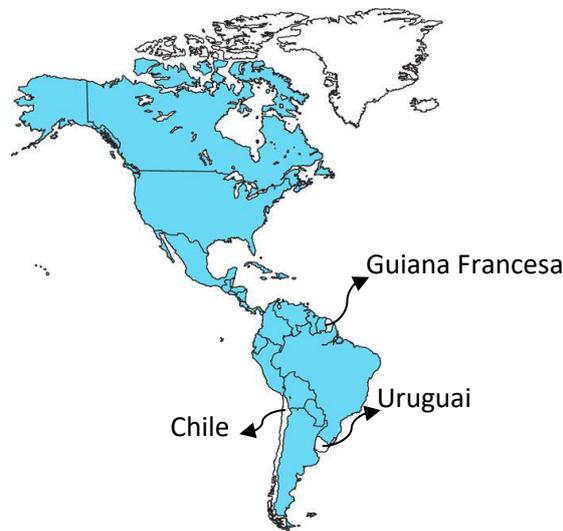
A *D. immitis* é uma espécie distribuída mundialmente e ocorre, principalmente, em zonas úmidas e quentes. Além disso, está entre os nematoides parasitas mais patogênicos em todo o mundo (ADEBAYO et al., 2020). Assim sendo, a dirofilariose é considerada uma zoonose endêmica nos continentes Americano, Africano, Europeu e Oceania, principalmente em áreas com temperatura e umidade suficiente para permitir o desenvolvimento larvar de seus vetores e hospedeiros intermediários – *Aedes* spp., *Anopheles* spp. e *Culex* spp. (GENCHI et al., 2011; SEBOLT, 2020).

Em geral, a espécie *D. immitis* é predominante em áreas litorâneas de regiões com clima temperado, tropical e subtropical, uma vez que são banhadas por rios e lagoas, sendo potencial habitat dos mosquitos hematófagos que transmitem a doença (SILVA & LANGONI, 2009; HOLANDA et al., 2020). Por outro lado, em regiões com temperaturas abaixo de 14°C, o desenvolvimento dos mosquitos é pausado, o que causa uma redução na transmissão da doença (AHS, 2018).

Nesse contexto, a dirofilariose é bastante relatada nos países do sul da Europa, tais como Portugal, Espanha, França, Itália, Eslovênia, Bulgária, Romênia, Grécia e Turquia. Além disso, Estados Unidos da América (EUA), Canadá, Austrália e o Sudeste e Leste da Ásia (MEIRELES, 2014; CVBD, 2020). No continente americano, os levantamentos epidemiológicos relatam a presença de *D. immitis* em todos os países, exceto Chile, Uruguai e Guiana Francesa (figura 6), corroborando com o fato de que a temperatura desses locais favorece o desenvolvimento dos mosquitos vetores da dirofilariose (SIMÓN et al., 2012; DANTAS-TORRES & OTRANTO, 2020).

Vale ressaltar que no Brasil, os primeiros casos de *D. immitis* em humanos foram relatados em 1878, por Silva-Araújo, na Bahia (BARBOSA & ALVES, 2006), e em 1887, por Magalhães, em um menino no Rio de Janeiro, que apresentava um parasita macho e uma fêmea no ventrículo direito (MAGALHÃES, 1887). Em 1911, Raillet e Henry, dois parasitologistas franceses descreveram o gênero *Dirofilaria* e, assim, a atual classificação taxonômica, *D. immitis* (Leidy, 1856) Raillet & Henry, 1911 (KNAUER, 1998).

Figura 6. Distribuição geográfica da dirofilariose canina no continente americano. Regiões em azul representam áreas com presença de infecções por *Dirofilaria immitis*.



Fonte: SIMÓN et al., 2012

A taxa de prevalência indica a frequência de ocorrência de uma doença em uma população em um determinado espaço de tempo. Conseqüentemente, a prevalência varia de acordo com as características ambientais e da população canina. Por exemplo, Labarthe et al. (2014) indicam que a região Nordeste do Brasil (uma das mais quentes e úmidas) possui uma prevalência média de 29,7%. Por outro lado, os mesmos autores indicam a prevalência média de 13,2% na região Sul do Brasil.

Contudo, a doença tem atraído a atenção de diversos pesquisadores. Nesse contexto, foi criada em 1974 a American Heartworm Society (AHS) – um grupo norte americano que discute pesquisas relacionadas à dirofilariose em simpósios que são realizados a cada três anos (AHS, 2018). Além disso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a dirofilariose como uma zoonose, afetando tanto animais como seres humanos (OMS, 1979). No entanto, atualmente a dirofilariose segue sendo considerada como uma zoonose emergente negligenciada (CALAZANS, 2018).

3.4 Sinais clínicos

Sabe-se que o quadro de gravidade do cão com dirofilariose tem relação com a carga parasitária (MASSA & HEINFERLLNER, 2022). De acordo com a AHS (2020), os sinais clínicos podem variar de leve (no qual normalmente não existem problemas

maiores se houver o controle do exercício físico), moderado e grave, no qual existe um quadro mais severo da doença (tabela 2).

Tabela 2 – Classificação da gravidade da dirofilariose de acordo com os sinais clínicos

Gravidade	Sinais Clínicos
Leve	Assintomático ou tosse.
Moderado	Tosse, intolerância ao exercício, sons pulmonares anormais.
Severo	Tosse, intolerância ao exercício, dispneia, sons cardíacos e pulmonares anormais, hepatomegalia, síncope, ascite, morte.
Síndrome da veia cava	Letargia e fraqueza, associada à hemoglobinemia e hemoglobinúria.

Fonte: Adaptado de AHS, 2020.

Quando os sinais clínicos são leves, o animal pode apresentar tosse ou até mesmo ser assintomático. Os sinais moderados são reflexo do avanço da doença, podendo o animal apresentar tosse e intolerância ao exercício, além de sons cardíacos e pulmonares anormais. No estágio mais perigoso da dirofilariose, ocorrem os sinais clínicos mais severos, podendo o animal apresentar além de tosse e intolerância ao exercício, ascite, hepatomegalia e síncope. Além disso, o animal pode desenvolver a síndrome da veia cava – fase em que ocorre a letargia e a fraqueza associada a hemoglobinemia e hemoglobulinúria, dentre outros sinais clínicos (AHS, 2020).

3.5 Diagnóstico

É notória a evolução dos métodos e técnicas utilizadas para diagnosticar a *D. immitis* ao longo do tempo (ARMANCHE, 2022). As técnicas mais utilizadas na rotina clínica são o método Knott modificado e o método da Gota Espessa, pois são rápidos e de baixo custo. Além disso, esses dois métodos são utilizados tanto para identificar as espécies de filárias, como também para quantificar as microfilárias circulantes.

O método da Gota Espessa é um método de fácil execução, no qual é possível observar os vermes circulantes a partir da análise da presença ou não de bainha, localização e núcleos caudais. Além disso, é uma técnica com boa sensibilidade quando o cão infectado tem filaremia superior a 10 mf/ml de sangue, sendo mf a densidade média de microfilárias (DE SOUSA, 2018).

O teste de Knott modificado é um método no qual é observada a morfologia e as dimensões corporais do parasita. Essa técnica permite diferenciar a *D. immitis* de outras espécies de microfilarias utilizando uma quantidade maior de amostra de sangue (1 ml) e caracteriza-se por causar a lise das hemácias, fixando as microfilarias presentes (PEGADO et al., 2019). Para realizá-lo, é preciso centrifugar o sangue, descartar o sobrenadante e adicionar corante (wright ou azul de metileno). Por fim, uma lâmina é montada com uma gota (50 µL) da substância, a qual será visualizada em microscópio óptico (aumentos de 100x e 400x) para identificação com base em chave dicotômica (figura 7) (VIEIRA et al., 2019).

Figura 7. Pesquisa de microfilária da espécie *Dirofilaria immitis* por meio do teste de Knott modificado.



Fonte: Adaptado de VIEIRA et al., 2020.

Por outro lado, apesar de serem bastante utilizados, o método de Gota Espessa e o teste de Knott modificado podem ocasionar um falso negativo em caso de existência de grande quantidade de vermes de um mesmo sexo, não ocorrendo reprodução entre os indivíduos de *D. immitis* e, conseqüentemente, não existindo a produção de novas microfilárias. Por isso, também são necessários outros métodos

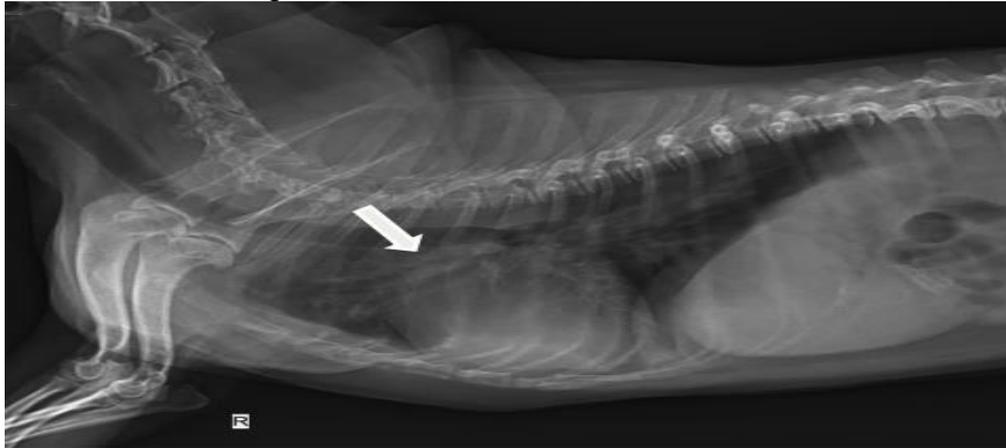
para identificar os vermes adultos, como técnicas moleculares que incluem a Reação em Cadeira de Polimerase (PCR) e o teste sorológico imunoenzimático - ELISA (PEGADO et al., 2019).

O PCR é uma técnica molecular com alta sensibilidade que utiliza a amplificação do ácido desoxirribonucleico (DNA) para a detecção e diferenciação de diferentes filarídeos, que é muito utilizada em cães negativos em testes sorológicos que apresentam microfilárias (CALAZANS, 2018). A utilização de testes sorológicos como o ELISA e imunocromatografia já é possível e preferível, pois ambos já estão disponíveis no formato de teste rápido para uso rotineiro em clínicas veterinárias, e são métodos que detectam até mesmo infecções nas quais os parasitas adultos já estão presentes ainda que não haja microfilárias na circulação (SOUSA, 2018).

As alterações hematológicas e bioquímicas também podem auxiliar no diagnóstico da dirofilariose. De acordo com Madril et al. (2020), foram encontradas as seguintes alterações hematológicas em amostras de sangue de animais que foram diagnosticados com dirofilariose: anemia, alterações causadas devido ao trauma físico das hemácias (hemólise) durante a migração do parasita, linfocitose, leucopenia e trombocitopenia. Além disso, também foi observada a presença de rouleaux eritrocitário, geralmente encontrado em processos inflamatórios devido ao aumento de imunoglobulinas ou fibrinogênio – alterações relacionadas a intensa resposta do hospedeiro contra o parasita.

Adicionalmente, exames de imagem podem auxiliar (em associação com os exames parasitológicos) na identificação de alterações condizentes com as consequências patológicas da doença. Por exemplo, o ecocardiograma possibilita identificar os vermes adultos e as lesões cardiopulmonares, sendo utilizado para estimar a carga parasitária. Na radiografia torácica é possível notar um aumento significativo da silhueta cardíaca (PORTELA, 2019).

Figura 8. Radiografia projeção latero-lateral direita



Fonte: Centro Veterinário Cia Bichos. Joinville, 2019.

Figura 9. Radiografia projeção ventro-dorsal



Fonte: Centro Veterinário Cia Bichos. Joinville, 2019.

3.6 Tratamento, controle e profilaxia

De acordo com Costa (2020), antes de iniciar o protocolo de tratamento, é importante fazer um diagnóstico correto. Em geral, deve-se avaliar o estado geral do animal, visando diminuir a probabilidade de ocorrer complicações pós-tratamento e classificando a carga parasitária para que o melhor protocolo seja administrado no paciente. Assim sendo, devem ser realizados exames clínicos e laboratoriais que permitam avaliar as funções cardíaca, renal, pulmonar e hepática.

A AHS (2020) recomenda a estabilização dos cães que apresentam sinais clínicos significativos da dirofilariose antes do início do protocolo de tratamento, o que pode ser realizado por meio da administração de glicocorticoides, diuréticos, vasodilatadores, agentes inotrópicos positivos e fluidoterapia.

Dentre os fármacos utilizados como adulticida, a melarsomina é uma opção a base de arsênico de rápida absorção, sendo a única droga adulticida aprovada pelo Food and Drug Administration. É administrada por via intramuscular profunda nos músculos lombares entre as vertebrae L3 e L5. Seu uso ocorre em três doses, resultando na morte de metade das larvas adultas logo após sua primeira aplicação, diminuindo o risco de complicações como tromboembolismo pulmonar. Nesse sentido, de acordo com Sebolt (2020), é necessário tomar alguns cuidados ao utilizá-la, tais como a restrição de exercícios físicos desde o diagnóstico da dirofilariose até um mês após a aplicação da melarsomina, evitando problemas associados ao tromboembolismo. Após duas aplicações, 98% das larvas da *D. immitis* são mortas (SILVA, 2018). No entanto, apesar de sua eficiência, a melarsomina não é registrada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento do Brasil (MAPA) e, conseqüentemente, não pode ser comercializada no país, sendo necessária a importação desse fármaco (DA SILVA, 2019).

A doxiciclina é utilizada para eliminar a *Wolbachia* spp. (gênero de bactéria endossimbionte que parasita a *D. immitis*), assim, após seu uso são reduzidos os problemas associados a morte das larvas. Além de diminuir o nível de *Wolbachia* spp. em todos os estágios, a doxiciclina pode ser letal para as larvas L3 e L4, reduzindo ainda o nível de microfilarias no sangue do hospedeiro. Em geral, administra-se 10mg/kg durante 4 semanas, a cada 12 horas. (COSTA., 2020).

A administração de antiparasitários do grupo das lactonas macrocíclicas também é recomendada. Por exemplo, a ivermectina tem efeito parcialmente adulticida, sendo usado nas doses de 6 a 12 mg/kg durante 16 meses. A ivermectina torna-se 100% eficaz quando o tratamento chega aos 30 meses, o que demanda muito tempo. Assim sendo, durante esse tempo a doença progride, levando ao risco de tromboembolismo (SILVEIRA, 2018). Além disso, a moxidectina é eficaz para combater microfilárias de *D. immitis* (MCCALL et al., 2014).

Segundo a AHS (2020), o protocolo de tratamento começa quando se tem um diagnóstico correto (positivo para dirofilariose), seguindo-se o uso de coleiras repelentes e restringindo o exercício físico. Em seguida, deve-se administrar as lactonas macrocíclicas (LM), e caso o cão apresente microfilárias circulantes devem ser administrados anti-histamínicos e glicocorticoides, pois com a morte das microfilárias são liberadas substâncias para circulação que geram reação anafilática.

Faz-se ainda a administração de doxiciclina por 4 semanas (10 a 20 mg/kg a cada 12 horas). Após isso, inicia-se a terapia adulticida administrando-se três aplicações de melarsomina por via intramuscular na dose de 2,5 mg/kg. O intervalo de tempo entre a primeira e a segunda aplicação é de 4 semanas, seguindo-se a terceira aplicação 24 horas depois. Adicionalmente, deve ser administrado, junto as duas primeiras aplicações, 0,5 mg/kg de glicocorticoide (prednisolona) duas vezes ao dia na primeira semana, 0,5 mg/kg uma vez ao dia na segunda semana e 0,5 mg/kg na terceira semana em dias alternados por 4 semanas. A restrição ao exercício deve ser mantida por 6 a 8 semanas após as aplicações (AHS, 2020; SMITH et al., 2015).

Após o tratamento, o animal deve ser testado para confirmar a ausência de microfilárias circulantes. Caso seja detectada a presença de microfilárias, o animal deverá ser submetido ao tratamento microfilaricida e retestado após 4 semanas. Nove meses após a última dose de melarsomina, deve-se refazer o teste antigênico e, em caso de resultado positivo, voltar a administrar a doxiciclina e mais duas aplicações de melarsomina em intervalos de 24 horas (AHS 2020).

Assim sendo, o objetivo de qualquer tratamento de dirofilariose é melhorar a condição clínica do animal ao mesmo tempo em que se consegue eliminar os estágios de vida da *D. immitis* (microfilárias, estágios larvais, juvenis e adultos) com o mínimo de complicações no pós-tratamento (SARQUIS, 2012).

Os métodos para prevenção da dirofilariose devem ser informados aos tutores dos cães, com ênfase em suas vantagens, uma vez que essa doença é perigosa e seu tratamento é caro (SARQUIS, 2012). Nesse sentido, deve-se dar maior atenção aos cães que residem em áreas onde a dirofilariose é endêmica (em geral, áreas litorâneas). Entre as alternativas está a administração de fármacos profiláticos do grupo das lactonas macrocíclicas, incluindo a ivermectina, milbemicina oxima e moxidectina (WOLSTENHOLME et al., 2016). Além disso, é importante impedir o

contato do cão com os mosquitos vetores da doença, o que pode ser realizado por meio da utilização de coleiras repelentes (NOACK et al., 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, que apesar de se tratar de uma patologia endêmica de distribuição cosmopolita, a dirofilariose segue sendo pouco conhecida pelos tutores de cães e negligenciada pelas políticas públicas. Sendo importante ressaltar que devemos ficar atento as áreas endêmicas (como o nordeste brasileiro), buscando colocar em prática medidas preventivas, evitando os sérios danos que podem ser causados pela doença tanto a saúde dos cães como a dos seres humanos. Além disso, sempre visando o bem-estar do animal, fazendo-se necessário um rápido e adequado tratamento.

Considerando a dirofilariose como uma doença de evolução crônica, é de extrema importância haver o comprometimento por parte do proprietário do animal, buscando estabilizar o quadro clínico evolutivo do paciente. Por conseguinte, destacamos a importância do médico veterinário de forma indispensável ao entendimento da transmissão da doença, desenvolvimento e ciclo biológico do parasita em regiões endêmicas é mais afetada, bem como o tratamento profilático disponível para microfilaricida e adulticida.

REFERÊNCIAS

- ADEBAYO, O. O.; AKANDE, F. A.; ADENUBI, O. T. Canine Dirofilariasis: A case report and review of the literature. **Folia Veterinária**, v. 64, n. 3, p. 75-81, 2020.
- ALHO, A. M. et al. Dirofilariose canina e felina, uma parasitose em evolução (I)– etiologia, biologia e epidemiologia. **Clínica Animal**, v. 2, n. 1, p. 20-25, 2014.
- AMERICAN HEARTWORM SOCIETY. **Current Canine Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Heartworm (*Dirofilaria immitis*) Infection in Dogs**. Wilmington, 2018.
- ANDERSON, R. C. Nematode parasites of vertebrates their development and transmission. 2nd ed. CABI publishing, United Kingdom, pp 483-486. 2000.
- CALAZANS, A. P. F. **Epidemiologia da dirofilariose canina no município de Porto Seguro-Bahia. 2018**. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual de Santa Cruz, Bahia, 2018.
- COSTA, S. M. **Dirofilariose cardiopulmonar canina caracterização epidemiológica na região do Algarve. 2020**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Licenciatura em Enfermagem Veterinária) – Instituto Politécnico de Portalegre, 2020.
- COMPANION VECTOR-BORNE DISEASES (CVBD ®). Canine Vector – Borne Diseases. Acesso em: outubro de 2022. Disponível em: <http://www.cvbd.org/en/mosquito-borne-diseases/heartworm-disease/>
- DA SILVA, B. R. S. A. **Avaliação Clínica e Eficácia da associação de Moxidectina de Liberação Lenta e Doxiciclina no Tratamento de Cães Naturalmente Infectados com *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). 2019**. Tese de doutorado (Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2019.
- DANTAS-TORRES, F.; OTRANTO, D. Overview on *Dirofilaria immitis* in the Americas, with notes on other filarial worms infecting dogs. **Veterinary parasitology**, v. 282, p. 109113, 2020.
- DE OLIVEIRA, I. N. V. Perfil hematológico e bioquímico de cães infectados por *Dirofilaria immitis* da localidade da Ilha de Algodoal, Pará. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 35, n. Supl. 2, p. 74-80, 2013.
- DE SOUSA, A. G. C. N. **Ocorrência de *Dirofilaria immitis* em cães atendidos no Hospital Veterinário Professor Mário Dias Teixeira – HOVET/UFRA, Belém, Pará. 2018**. Trabalho de Conclusão de Residência (Programa de Residência Multiprofissional em Área de Saúde em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural da Amazônia, 2018.
- GENCHI, C. et al. Changing climate and changing vector-borne disease distribution: The example of *Dirofilaria* in Europe. **Veterinary Parasitology**, v. 176, n. 4, p. 295–299, 2011.
- HOLANDA. *Dirofilaria immitis* em cães: revisão de literatura. In: Victor Hugo Vieira Rodrigues. (org.) **Atualidades na saúde e bem-estar animal**. Fortaleza: Editora In Vivo, 2020. 129p.

LABARTHE, N. V., PEREIRA PAIVA, J., REIFUR, L., MENDES-DE-ALMEIDA, F., MERLO, A., CARVALHO PINTO, C. J. et al. Updated canine infection rates for *Dirofilaria immitis* in areas of Brazil previously identified as having a high incidence of heartworm-infected dogs. **Parasites & Vectors**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2014.

LENT, H.; DE FREITAS, T. **Contribuição ao estudo do gênero *Dirofilaria* Railliet & Henry, 1911**. In: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 1937.

MCCALL, J. W. et al. Safety and efficacy of 10% imidacloprid+ 2.5% moxidectin for the treatment of *Dirofilaria immitis* circulating microfilariae in experimentally infected dogs. **Veterinary parasitology**, v. 206, n. 1-2, p. 86-92, 2014.

MADRIL, A. B.; DA SILVA, E. G.; ALVES, C. C.; DE VASCONCELLOS, A. L.; DE SOUSA, E. P.; COSTA, P. P. C. Perfil hematológico de cães infectados por *Dirofilaria immitis*. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, 12(2), 2020.

MASSA, M. C.; HAINFELLNER, D. Presença de líquido ascítico em cães como consequência de alterações cardíacas decorrentes da dirofilariose. **Enciclopédia biosfera**, 19(40), 2022.

MEIRELES, J., PAULOS, F. SERRÃO, I., Dirofilariose em cães e gatos. **Rev. Port. Ciênc. Vet.** 109 (591-592) 70-78. 2014.

NIKANDER, S.; SAARI, S.; NÄREAHO, A. Canine parasites and parasitic diseases. **Academic Press**. pp. 122-126. 2019.

NIWETPATHOMWAT A., KAEWTHAMASORN M., TIAWSIRISUP S., TECHANGAMSUWAN S.; SUVARNVIBHAJA S. A retrospective study of the clinical hematology and the serum biochemistry tests made on canine dirofilariosis cases in an animal hospital population in Bangkok, Thailand. **Res. Vet. Sci.**, 82:364-369, 2007.

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.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. **Zoonosis parasitarias: informe de un Comité de Expertos de la OMS, con la participación de la FAO**. 1979.

PACHECO, A. C. **Caracterização da resposta imunoinflamatória na coinfeção *Dirofilaria* spp. – *Wolbachia* spp. no cão. 2016**. Dissertação (Mestrado em Ciências Biomédicas em especialidade em Parasitologia Médica) – Universidade Federal Nova de Lisboa, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, 2016.

PEGADO, I. M. P.; ANDRADE, P. A. A. **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). 2019**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural da Amazônia, 2019.

PINTO, C. et al. Doenças infecciosas e parasitárias dos animais domésticos. **Scientifica**, Rio de Janeiro, 1944.

PORTELA, J. V. **O papel da radiografia torácica em cães diagnosticados com dirofilariose. 2019**. Trabalho de Conclusão de Residência (Programa de Residência

Multiprofissional em Área de Saúde em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Rural da Amazônia, 2019.

KNAUER, K.W. Human ***Dirofilariasis***. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.13, p.96-98, 1998. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75BB-4GJV7XR

RUPPERT, EDWARD E.; FOX, RICHARD S.; BARNES, ROBERT D. In: **Zoologia dos invertebrados: uma abordagem funcional-evolutiva**. p. 1045-1045. 2005.

Delling,2019. AHS. **DIROFILARIOSE EM CÃO DA RAÇA PINSCHER NO MUNICÍPIO DE JOINVILLE – SC: RELATO DE CASO. TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**. repositório.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/199573/Dirofilariose%20em%20C%C3%A3o%20da%20Ra%C3%A7a%20Pinscher%20no%20Munic%C3%ADpio%20de%20Joinville%20%20%20SC%20-%20Relato%20de%20Caso.p df?sequen=1

SARQUIS, J. G. **Dirofilariose (*Dirofilaria immitis*) em Cães e Gatos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina Veterinária) - Universidade de Brasília, 2012.

SEBOLT, A. P. R. ***Dirofilaria immitis*: Prevalência da infecção em cães no município de Laguna, SC, Brasil. 2020**. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-graduação em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), 2020.

SILVA, R. C.; LANGONI, H. Dirofilariose: zoonose emergente negligenciada. **Ciência Rural**, v. 39, p. 1615-1624, 2009.

SIMÓN, F.; SILES-LUCAS, M.; MORCHÓN, R.; GONZÁLEZ-MIGUEL, J.; MELLADO, I.; CARRETÓN, E.; MONTOYA-ALONSO, J.A. Human and animal dirofilariasis: the emergence of a zoonotic mosaic. **Clinical Microbiology Reviews**. 25(3), 507–544, 2012.

TAYLOR, M., A.; COOP, R., L.; WALL, R., L. **Veterinary parasitology**. UK: Wiley Blackwell. pp. 641-643. 2016.

TRIVIÑO ARMACHE, O. M. **Métodos usados en el diagnóstico de *Dirofilaria immitis* en caninos. 2022**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinaria y Zootecnia) - Universidad Técnica De Babahoyo, 2022.

VIEIRA, V. M. A. **Potencial Zoonótico por *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) Raillet & Henry, 1911 na Baixada Fluminense do Rio de Janeiro. 2019**. Dissertação (Mestrado em Ensino em Biociências e Saúde) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

VIEIRA, V. M. D. A.; LABARTHE, N. V.; MOURA-MARTINIANO, N. O.; FERNANDES, P. D. A.; GAZÊTA, G. S.; ALENCAR, M. D. F. L.; MORAES NETO, A. H. A. D. **Guia Metodológico: Capacitação profissional de Médicos Veterinários para o enfrentamento da dirofilariose canina no município da Baixada Fluminense**, Rio de Janeiro, 2020.

WOLSTENHOLME, A.J., MACLEAN, M.J., COATES, R., MCCOY, C.J., REAVES, B.J. How do the macrocyclic lactones kill filarial nematode larvae? **Invertebr. Neurosci**. 16, 7. 2016