

## Dirofilariose. Zoonose emergente negligenciada

### Dirofilariasis. Neglected emerging zoonosis

Rodrigo Costa da Silva<sup>1\*</sup> Helio Langoni<sup>1</sup>

### - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

#### RESUMO

A dirofilariose é uma zoonose pouco conhecida causada por *Dirofilaria* spp., nematódeo mais conhecido como verme do coração dos cães (*Dirofilaria immitis*), parasita do sistema circulatório desses animais, mas que também pode acometer gatos e o ser humano. Sua ocorrência está intimamente ligada à presença de mosquitos vetores (*Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp.), condições climáticas favoráveis, assim como trânsito entre regiões endêmicas e epidêmicas. O ser humano pode se infectar com *D. immitis* (pulmão), *Dirofilaria repens* (pulmão, subcutâneo) e *Dirofilaria tenuis* (subcutâneo). A fisiopatologia está intimamente ligada à morte do parasita onde, no cão, pode induzir a obstrução de vasos circulatórios e no ser humano produzir uma lesão nodular com intensa reação inflamatória no parênquima pulmonar com formato de moeda observada nas radiografias. Pode ser diagnosticada pelo exame físico, pela detecção de microfílarias na circulação sanguínea, imunoadsorção enzimática (ELISA), alterações radiográficas, ecocardiografia, ultrassonografia e necropsia. Há riscos no tratamento, sendo a prevenção com a utilização de drogas nos animais o método mais eficaz, principalmente em visitas a áreas endêmicas ou epidêmicas, diminuindo-se, assim, o risco para saúde pública devido à disseminação do parasita.

**Palavras-chave:** dirofilárias, cães, ser humano, zoonose, mosquito, saúde pública.

#### ABSTRACT

*Dirofilariasis is an unknown zoonosis, caused by Dirofilaria spp, nematodea most known as dog's heartworm (Dirofilaria immitis), which parasites the vascular system of these animals, but infects cats and human beings too. Its*

*occurrence is highly linked to the presence of mosquitoes (Aedes spp., Anopheles spp., Culex spp.), adequate climatic conditions, as well as the transit between infection-free and endemic/epidemic regions. Human beings can be infected by D. immitis (lung), Dirofilaria repens (lung, subcutaneous) and Dirofilaria tenuis (subcutaneous). The physiopathology is highly dependent of the parasite death, inducing the obstruction of the vascular system in dogs and nodular lesions with intense inflammatory reaction in pulmonary parenchyma, like a coin lesion, observed in the radiographs. It can be diagnosed by physical examination, microfilarias detection on the vascular system, enzymatic immunoassortion (ELISA), radiographic alterations, echocardiography, ultrasonography and necropsy. There are risks on treatment and drug prevention in animals is the most efficient method, mainly in visits to endemic or epidemic areas, decreasing the risk to public health due to the parasite dissemination.*

**Key words:** dirofilarias, dogs, man, zoonosis, mosquitoes, public health.

#### INTRODUÇÃO

A dirofilariose, também chamada “doença do verme do coração” (*heartworm disease*), é uma antropozoonose emergente de cães, de caráter crônico, causada por nematódeos do gênero *Dirofilaria*, onde *Dirofilaria immitis* é a espécie mais amplamente conhecida, sendo transmitida por mosquitos dos gêneros *Aedes*, *Culex* e *Anopheles*. No ser humano, caracteriza-se por comprometimento do parênquima

<sup>1</sup>Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Distrito de Rubião Jr, s/n, 18618-000, Botucatu SP, Brasil. E-mail: silva\_rcd@yahoo.com.br. \*Autor para correspondência.

pulmonar ou nódulos subcutâneos, porém, nos cães, manifesta-se como lesões no endotélio vascular e obstruções causadas pelo parasita adulto, sendo encontrado principalmente no ventrículo direito do coração. Os gatos, embora possam ser parasitados, são mais resistentes à infecção (ACHA & SZYFRES, 2003; PAMPIGLIONE et al., 2001).

A primeira descrição publicada da doença em cães foi nos Estados Unidos, pelo físico Osborne, em 1847, no periódico *The Western Journal of Medicine and Surgery*. Já os primeiros relatos em gatos foram realizados por Travassos, em 1921, no periódico *Brasil-Medical* e por Riley, em 1922, no *Journal of Parasitology* (AHS, 2007). Em 1850, Joseph Leidy classificou o agente etiológico dessa enfermidade como *Filaria immitis* (KNAUER, 1998). A sua introdução no Brasil está provavelmente associada à importação de cães domésticos infectados, apresentando alta adaptabilidade ao clima e à presença de vetores (CHAME et al., 2007).

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, Railliet e Henry, dois parasitologistas franceses descreveram o gênero *Dirofilaria* e, assim, a atual classificação taxonômica, *D. immitis* (Leidy, 1856) Railliet & Henry, 1911 (KNAUER, 1998).

Em 1979, devido à importância desta parasitose não apenas pelos danos que causa aos animais infectados, mas também à população humana, e pela íntima relação dos animais domésticos com o ser humano, a enfermidade passou a ser considerada zoonose pela Organização Mundial da Saúde (ACHA & SZYFRES, 2003; BARBOSA & ALVES, 2006).

#### Etiologia

As dirofilárias são nematódeos pertencentes à superfamília Filaroidea, família Filariidae, subfamília Dirofilarinae, gênero *Dirofilaria*. O gênero *Dirofilaria* apresenta dois subgêneros, *Dirofilaria* (*D. immitis*) e *Nochtiella* (*Dirofilaria tenuis*, *Dirofilaria repens* e *Dirofilaria ursi*), ambos infectando o ser humano. *D. immitis* é um parasita do sistema circulatório (coração e grandes vasos), linfático, tecido subcutâneo, cavidade peritoneal ou mesentério de cães, canídeos silvestres e, menos frequentemente, gatos, necessitando de um hospedeiro invertebrado (ACHA & SZYFRES, 2003).

Os parasitas machos adultos possuem 120 a 200mm de comprimento e 0,7 a 0,9mm de diâmetro, e

as fêmeas adultas medem 250 a 310mm de comprimento e 1 a 1,3mm de diâmetro e são vivíparas. As microfilárias medem 298µm de comprimento e 7,3µm de largura e possuem a extremidade anterior ovalada e a posterior reta (BRITO et al., 2001).

#### Epidemiologia

O cão, ocasionalmente o gato, raramente o ser humano, e vários primatas não humanos são hospedeiros definitivos de *D. immitis* e os mosquitos (*Culex* spp., *Aedes* spp. e *Anopheles* spp.), são os hospedeiros intermediários. A transmissão deste nematódeo já foi descrita para as espécies *Culex pipiens*, *Cx. quinquefasciatus*, *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, *Anopheles maculipennis* e *Coquillettidia richiardii* (CIRIO, 2005).

A distribuição geográfica da enfermidade é mundial, com casos registrados na África, Ásia, Austrália, Europa, e nas Américas do Sul e do Norte, onde se estima que 45% dos guaxinins no sul da Flórida possam estar infectados com *D. tenuis*, agente causal de quase 80% das infecções humanas nesta região, além do continente europeu (MUNICHOR et al., 2001; AKST et al., 2004).

Nas áreas endêmicas, a prevalência de infecções por *D. immitis* varia de 40 a 70% nos cães e de 1 a 4% nos gatos. No Sri Lanka, 70 casos humanos foram diagnosticados até 1997, identificando-se prevalência de 60% em cães (ACHA & SZYFRES, 2003). O reservatório principal de *D. immitis* e *D. repens* é o cão doméstico ou canídeos silvestres e de *D. tenuis* é o guaxinim (KNAUER, 1998; ACHA & SZYFRES, 2003; SIMÓN et al., 2007).

*D. repens* é um parasita natural de cães e gatos na Europa, Ásia e África, localizando-se no tecido subcutâneo e no olho, enquanto *D. tenuis* parasita o tecido subcutâneo, linfonodos, conjuntiva e cordão espermático de seres humanos, no Sudeste europeu e países ao leste do Mediterrâneo, e o tecido subcutâneo de guaxinins, no sudeste norte-americano (GARDINER et al., 1978; PAMPIGLIONE et al., 1995; MUNICHOR et al., 2001; THEIS, 2005). *D. ursi*, com pouca importância para a saúde pública, infecta os tecidos perirrenais e peritraqueais de ursos nos Estados Unidos (KNAUER, 1998).

As filárias necessitam de um artrópode hematófago (mosquito) para o desenvolvimento do seu ciclo vital. Os parasitas adultos, machos e fêmeas, vivem nos tecidos ou cavidades orgânicas dos hospedeiros definitivos. As fêmeas são vivíparas, incubam os ovos no útero e liberam larvas de primeiro estágio (L<sub>1</sub>) para o sangue circulante, as quais se alojam

na pele. As microfilárias são ingeridas pelo artrópode durante o repasto sanguíneo. No interior do mosquito ou de outro artrópode, as microfilárias se desenvolvem até atingir o terceiro estágio larvar ( $L_3$ ) migrando rapidamente até as partes bucais do hospedeiro invertebrado, sendo, então, depositadas na pele do animal pelos mosquitos, durante novo repasto sanguíneo. As  $L_3$  adentram a pele do novo hospedeiro pelo local da picada do mosquito e, após vários meses de migração e maturação, alcançam as artérias pulmonares (SIMÓN et al., 2007; UCD, 2007; DILLON, 2007). Dez a 12 microfilárias por picada podem ser transmitidas por um só mosquito (DILLON, 2007).

O período pré-patente varia de seis a oito meses. A larva infectante  $L_3$  se desenvolve em três a quatro meses após a inoculação, evolui para a larva de quarto estágio ( $L_4$ ) nos vasos sanguíneos, entre três e nove dias pós-infecção, ocorrendo a quarta muda ( $L_5$ ) entre 50 e 58 dias pós-infecção. As  $L_5$  chegam ao ventrículo direito 20 dias após a quarta muda, aproximadamente 70 dias após a inoculação. Os adultos podem viver por vários anos no cão, e a microfilária pode sobreviver, no máximo, por dois anos e meio (ACHA & SZYFRES, 2003; CIRIO, 2005).

Para a ocorrência da dirofilariose humana vários fatores devem ser considerados, tais como, o tamanho da população canina, alterações climáticas, prevalência da infecção em cães, densidade da população de mosquitos vetores e frequência de exposição do ser humano às picadas desses insetos, como observado por GARCEZ et al. (2006). No Brasil, a maior prevalência da infecção nos animais é relatada em áreas costeiras, estando presente, também, distante do litoral (FERNANDES et al., 1999; FERNANDES et al., 2000; SOUZA & LARSSON, 2001; CAVALLAZZI et al., 2002; GARCEZ et al., 2006; SIMÓN et al., 2007). Além disso, a frequência de viagens para áreas endêmicas e as condições precárias de higiene como destino inadequado do lixo, esgotos a céu aberto e acúmulo de água devem ser considerados (THEIS, 2005; SIMÓN et al., 2005).

No Brasil, a dirofilariose canina é considerada uma endemia com maior prevalência de cães microfilarêmicos. Em revisão realizada por BARBOSA & ALVES (2006), até 2005, a prevalência nacional em cães revelou uma média de 10,2% animais microfilarêmicos, enquanto 9,1% apresentaram antígenos circulantes. Nas regiões Nordeste, Sudeste, Centro-Oeste e Sul, as prevalências médias de microfilárias circulantes foram 10,6%, 17,2%, 5,8% e 12,0%, respectivamente, demonstrando a localização mais litorânea da infecção. Já as médias de levantamentos sorológicos foram de 13,9%, 13,5%, 6,9% e 2,0%, respectivamente.

A prevalência da doença canina, no Brasil, apresenta uma redução de 7,9% em 1988 para 2,0% em 2001. Em contrapartida, Chile e Colômbia apresentam elevações nos índices de prevalência, com aumento de 3,5% para 5,1% e 4,8% para 8,4%, respectivamente (LABARTHE & GUERRERO, 2005).

Na região Nordeste do Brasil, *Ae. aegypti* e *Cx. quinquefasciatus* são os principais vetores de *D. immitis* (BRITO et al., 1999; BRITO et al., 2001), sendo que, em infecção experimental a partir de cão naturalmente infectado com *D. immitis*, *Ae. aegypti* apresentou melhor potencial, em relação a *Cx. quinquefasciatus*, como vetor da dirofilariose canina (BRITO et al., 1999). Esses resultados são diferentes daqueles observados por SERRÃO et al. (2001) que identificaram, experimentalmente, baixa eficiência de transmissão por *Ae. Aegypti*.

Em São Luís, estado do Maranhão, AHID et al. (1999) identificaram 15,0% (224/1.495) de cães com microfilárias circulantes, servindo como fontes do parasita para a manutenção da infecção na região. Já SOUZA & LARSSON (2001) detectaram maior frequência de animais microfilarêmicos para *D. immitis* do que infecções ocultas (amicrofilarêmicos) no estado de São Paulo, com percentual maior (12,18%; 19/156) em cães originários de áreas litorâneas (Boiçucanga, Camburi, Guarujá, Peruíbe, Santos, Ubatuba) em relação aos da cidade de São Paulo (3,90%; 6/154), corroborando com os achados de FERNANDES et al. (1999) obtidos em Cuiabá, estado do Mato Grosso, (5,8%; 29/500), (FERNANDES et al., 2000), e por ALVES et al. (1999) em Recife, estado de Pernambuco, (1,00%; 6/611), o que salienta a importância das áreas litorâneas independente da prevalência regional.

CIRIO (2005) e LEITE (2005) encontraram baixas prevalências de *D. immitis* em cães errantes (1,0% de 164 animais e 0,9% de 213, respectivamente) e domiciliados (4,2% de 71 animais e 3,0% de 209, respectivamente) em bairro de condições sanitárias precárias de Guaratuba, estado do Paraná, indicando que mesmo em áreas de baixa prevalência, mas que reúnam condições para a manutenção do vetor e do portador, uma vigilância ativa deve ser mantida de modo a monitorar a ocorrência da doença na região, já que se conhece a manifestação da doença como forma oculta.

Cães infectados com *D. immitis* e que possuam filaremia superior a 400 microfilárias/20 $\mu$ L de sangue podem causar mortalidade elevada de mosquitos, muitas vezes chegando a 100%, devido à destruição maciça de células, ao serem liberadas dos túbulos de Malpighi (CHRISTENSEN, 1978).

AHID & LOURENÇO-DE-OLIVEIRA (1999) e AHID et al. (2000) consideraram que, dependendo

das condições pluviométricas da região e da época do ano, a possibilidade de transmissão do parasita pode ser alta ou baixa. Tal fator pode ser fundamental na ocorrência da doença, visto que interfere diretamente no ciclo biológico do parasita, limitando as populações vetoras distintas, como *Cx. quinquefasciatus*, *Ae. scapularis* e *Ae. taeniorhynchus*, a períodos climáticos específicos. Assim, áreas onde as condições são favoráveis à presença de mosquitos infectados durante o ano todo, a frequência de repasto na população canina acaba sendo constante, podendo aumentar a taxa de transmissão do agente.

Nos gatos, a maior parte das infecções é amicrofilarêmica, a carga parasitária é baixa e a infecção é geralmente assintomática. Entretanto, alguns animais podem apresentar doença severa na presença de um a três parasitas adultos, porém raramente morte (ATKINS et al., 2000). Os felinos são mais resistentes quando inoculados pelo mosquito infectado, com baixo desenvolvimento de formas adultas (0 a 25%), quando comparados aos cães (40 a 90%) (AHS, 2007).

No ser humano, o ciclo de vida do parasita não se completa até a fase adulta, sendo ainda na forma  $L_4$  em nódulo pulmonar, podendo ser confundido com neoplasia (SIMÓN et al., 1991; GARCEZ et al., 2006; SIMÓN et al., 2007). As mulheres são mais afetadas do que os homens. A incidência é maior nas faixas etárias acima de 40 anos para ambos os sexos e ambos os parasitas (MURO et al., 1999).

Até 1995, não havia muitas informações sobre *D. repens*. Segundo PAMPIGLIONE et al. (1995), essa é a infecção com importância médica mais frequente e amplamente distribuída. Em 30 países, 397 casos humanos foram registrados, com focos endêmicos no sul e leste europeu, Ásia Menor, Ásia Central e Sri Lanka, onde a maior parte foi causado por *D. repens* e somente 10 casos atribuídos a *D. immitis*.

O país com maior número de diagnósticos humanos é a Itália (168 casos - 66%), seguido pela França (21,7%), Grécia (8%) e Espanha (4%), onde a prevalência na população canina chega a 33% (áreas endêmicas), com 21% da população humana desenvolvendo anticorpos para *D. immitis* (SIMÓN et al., 1991).

De todos os casos registrados na literatura em humanos, tem-se o registro de somente 17 casos no Brasil, apesar das condições altamente favoráveis para a transmissão da infecção para os seres humanos (RODRIGUES-SILVA et al., 1995)

Conceitos errôneos têm dificultado o reconhecimento da apresentação clínica da dirofilariose pulmonar e o potencial para *D. immitis* se alojar em muitas outras áreas do corpo humano além do pulmão.

A exposição humana às larvas infectantes de *D. immitis* é mais comum do que se tem registrado. Nos Estados Unidos, há índices elevados de ocorrência em animais e humanos (THEIS, 2005).

#### Fisiopatogenia E Clínica

As alterações inflamatórias podem ser clinicamente detectadas antes dos parasitas morrerem, naturalmente ou em consequência de tratamento específico, ou previamente à descoberta da lesão em forma de moeda, com sintomas de pneumonite e um padrão radiopaco pulmonar. Tanto os antígenos dirofiláricos como aqueles derivados da bactéria *Wolbachia*, agente endossimbionte encontrado no interior das dirofilárias, interagem com o organismo do hospedeiro durante as infecções canina, felina e humana, e participam no desenvolvimento da patologia e na regulação da resposta imune do hospedeiro. Por esta razão, a bactéria *Wolbachia* tem se tornado alvo de tratamentos antibióticos, que não somente afetam a fecundidade e a sobrevivência do helminto, mas também diminuem a patologia inflamatória (SIMÓN et al., 2007). Na dirofilariose, ocorrem tanto a resposta imune inata como a adquirida, sendo que o desenvolvimento da resposta adquirida depende do hospedeiro ou carga parasitária (AHS, 2007).

As manifestações clínicas dependem do tipo de resposta imune estimulada pelo parasita. As populações de eosinófilos e neutrófilos aumentam quando o sistema imune de camundongos é estimulado por antígenos da  $L_3$  ou pelo parasita adulto. Os neutrófilos se acumulam nos rins e nas paredes das artérias pulmonares durante a infecção canina. Há a formação de reação granulomatosa, iniciada quando da presença do parasita nos ramos arteriais pulmonares (THEIS, 2005). Além disso, algumas moléculas secretadas pelo agente parecem estimular a produção de interleucinas do tipo 10 (IL-10) contribuindo para a sobrevivência do parasita, beneficiando o hospedeiro pela inibição da patologia imunomediada (TEZUKA et al., 2003). A morte do parasita resulta em uma reação inflamatória exacerbada com formação de granuloma que pode obstruir as artérias pulmonares.

*D. immitis* se desenvolve na artéria pulmonar do cão e, secundariamente, no ventrículo direito. Quase sempre forma um enovelado que compreende inúmeros parasitas. Em infecções mais intensas e duradouras, as filárias vivas ou mortas causam estenose dos vasos pulmonares e dificultam o fluxo sanguíneo. Isso provoca, com o tempo, falha do ventrículo direito. Os sinais clínicos no cão podem estar ausentes ou se manifestarem por tosse, intolerância a exercícios, dispnéia, ruídos cardíacos e pulmonares,

hepatomegalia, síncope, tosse crônica e/ou perda de vitalidade. Nas formas graves, manifestações de insuficiência cardíaca direita, como ascite, congestão aguda do fígado e rins, hemoglobinúria e morte em 24 a 72 horas podem ocorrer (ACHA & SZYFRES, 2003). A severidade é influenciada pelo número de parasitas, mas também exacerbada pelo estresse de alto fluxo sanguíneo relacionado a exercício. A descrição clássica de síndrome pulmonar é induzida somente em cães com um padrão de exercício que force uma hipertrofia ventricular direita originária de uma saída cardíaca aumentada e resistência pulmonar (DILLON, 2007).

Durante a microfilaremia, é desenvolvida uma resposta imune baixa e transiente contra a *L.*. A resposta humoral nos gatos, não é somente direcionada contra o parasita, mas também contra a *Wolbachia*, que pode ser eliminada massivamente após a morte da larva e/ou parasita adulto (SIMÓN et al., 2007). ATKINS et al. (2000) observaram dispnéia e tosse em 50 casos estudados. Nesses animais, os sinais clínicos mais comuns na fase aguda foram colapso, dispnéia, convulsões, diarreia e vômito, taquicardia, síncope e raramente morte. Já na fase crônica, observaram-se tosse, vômito, dispnéia, letargia, anorexia, perda de peso e quilotorax (AHS, 2007).

O ser humano pode permanecer assintomático ou apresentar tosse, hemoptise, dor na garganta, sibilo, calafrio, febre, dor torácica, dispnéia dependente de esforço, sudorese, fadiga, síncope, emagrecimento e eosinofilia (AMATO NETO et al., 1993) e múltiplos nódulos pulmonares bilaterais, com derrame pleural (CAVALLAZZI et al., 2002; VITAL et al., 2006). Os fragmentos do parasita morto estimulam intensa resposta granulomatosa. A zona necrótica central é rodeada de linfócitos, plasmócitos, células epiteliais e, ocasionalmente, células gigantes. Além disso, tecido fibroso circunda o nódulo. A lesão pulmonar é caracterizada, por exames radiográficos, como uma lesão em moeda (*coin lesion*), de um a três centímetros de diâmetro na periferia do lobo pulmonar, rodeada por parênquima pulmonar normal (RODRIGUES-SILVA et al., 1995; KNAUER, 1998).

#### Diagnóstico

O diagnóstico animal baseia-se nos sinais clínicos de disfunção cardiovascular e na demonstração das microfílarias no sangue, por esfregaços espessos corados por Giemsa, pelo método de concentração de Knott modificado ou por filtros Millipore®, sendo bem sucedido em aproximadamente 60% dos cães e menos de 10% de gatos infectados. Pode ser complementado por radiografia, auscultação do tórax e angiografia pulmonar. O diagnóstico

definitivo deve ser realizado pela técnica imunoadsorção enzimática (ELISA) para detecção de antígenos do parasita adulto ou teste de Knott modificado. Para humanos, a radiografia pulmonar associada à biópsia da lesão em moeda é conclusiva para o diagnóstico.

Devido à sobrevivência das microfílarias após morte dos adultos, uma pequena porcentagem de cães pode apresentar microfilaremia, sem formas adultas no coração. Os filhotes de cadelas com alta contagem de microfílarias podem apresentar microfilaremia transitória, que pode não chegar a adulto. Infecções ocultas (animais amicrofilarêmicos) podem ser causadas por helmintos imaturos em filhotes com menos de seis meses de idade, infecções por um único helminto, infecções com um único sexo de helminto, além de reações imunológicas do hospedeiro contra as microfílarias. Nesses casos, o teste do antígeno é necessário para determinar a situação do cão, a fim de controlar mensalmente a infecção (FERNANDES et al., 1999; SOUZA & LARSSON, 2001; DILLON, 2007).

No caso de *D. immitis*, a amostra de sangue deve ser obtida de preferência no período noturno, quando a microfilaremia atinge o seu pico. A microfilaremia por *D. immitis* aparece seis meses após a infecção nos cães, porém em cerca de 15% dos animais infectados não se detecta microfilaremia (dirofilariose oculta) (ACHA & SZYFRES, 2003). Nos casos de parasitas imaturos e baixas cargas parasitárias, especialmente no gato, os resultados serão negativos para o antígeno quando os parasitas estiverem presentes nas artérias pulmonares, mesmo com sinais clínicos presentes (DILLON, 2007).

O esfregaço sanguíneo direto é um teste simples de triagem, porém não recomendado como teste de rotina. É necessário que o animal esteja infectado com um grande número de larvas para a sua detecção. Menos de 20 a 50 microfílarias mL<sup>-1</sup> de sangue não são detectadas e nas infecções mais brandas elas estarão ausentes (AHS, 2007; DILLON, 2007).

Cães, filhotes menores de seis meses de idade, não devem ser testados para dirofilariose, porém, aqueles que não estiverem sob tratamento preventivo para dirofilariose devem ser submetidos ao exame direto para microfilaria. Se negativo, deve ser realizado o exame de concentração de microfílarias, mas menos de 1% dos cães pode ser microfilaria positivo e antígeno negativo.

Atualmente, o teste de Knott é realizado conjuntamente com o *Immunoblot*, teste imunológico para detecção de antígeno, permitindo a detecção de fragmentos e pequeno número de parasitas adultos ou até mesmo as infecções ocultas (FERNANDES et al.,

2000). O *Immunoblot* é um método que combina a análise de antígenos por meio de eletroforese em gel de poliacrilamida, contendo dodecil-sulfato de sódio, com a alta sensibilidade do teste de ELISA, produzindo um instrumento qualitativo poderoso para o estudo do complexo antígeno-anticorpo (TSANG et al., 1983). Este último está disponível como teste a ser realizado na própria clínica, assim como em muitos laboratórios veterinários de referência (AHS, 2007; DILLON, 2007). Um problema é que detectam somente parasitas fêmeas, com sete a oito meses de idade, mais resistentes ao primeiro tratamento com anti-helmíntico específico, comparadas aos machos. Animais infectados somente com parasitas machos resultarão sempre negativos. Assim sendo, este teste falha em detectar parasitas imaturos, infecções com parasitas machos e algumas infecções com somente um ou dois parasitas adultos, não sendo considerado um teste de triagem eficaz, porém se positivo, define-se o diagnóstico. Para sanar essas limitações, técnicas sorológicas como ELISA e “immunoblot” têm sido capazes de detectar mais precocemente cães infectados e infecções envolvendo parasitas machos e/ou fêmeas que os testes de antígenos (FERNANDES et al., 2000; AHS, 2007).

As radiografias torácicas podem ser uma ferramenta de triagem para cães e gatos com sinais clínicos sugestivos. As artérias pulmonares podem estar tortuosas e dilatadas em cães com dilatação do segmento arterial pulmonar. Alterações no parênquima pulmonar podem ser difusas na infecção prévia por *L<sub>5</sub>*, mas também podem se tornar granulomatosas nas infecções severas crônicas, não havendo registro de lesões em forma de moeda nos cães e gatos. As artérias pulmonares caudais dilatadas são as lesões mais consistentes nos gatos infectados. A densidade fluida do lobo pulmonar está associada com sinais agudos em gatos e pode ser confundida com uma pneumonia em consolidação. Ao ecocardiograma é muito difícil visualizar as extremidades das artérias pulmonares dos gatos, onde os parasitas se instalam (AHS, 2007), porém são especialmente úteis para o diagnóstico de condição ascítica associada com a doença (DILLON, 2007). A visualização do parasita pela ultrassonografia é diagnóstico definitivo da infecção (AHS, 2007). A identificação de microfilárias no sangue é de baixa sensibilidade nos gatos, porém se detectadas, é conclusiva para o diagnóstico da infecção (AHS, 2007).

Para humanos é de suma importância o diagnóstico por imagem, além de exames hematológicos. Ao exame radiológico, as artérias pulmonares estarão dilatadas, mais proeminentes nos lobos menores do pulmão. É o procedimento diagnóstico mais utilizado, permitindo a sua confirmação e o prognóstico (AHS, 2007). As lesões

são normalmente auto-limitantes e calcificadas, em forma de moeda, de difícil diferenciação, confundindo-se com neoplasia, cisto sebáceo, cisto hemático, outras doenças infecciosas e granulomas (RODRIGUES-SILVA et al., 1995; PAMPIGLIONE et al., 2001; THEIS, 2005; SIMÓN et al., 2007). Mediante a presença de pneumonite inicial e conseqüente formação de granuloma, a identificação da lesão em forma de moeda torna-se possível somente após a clarificação do padrão radiológico pulmonar (THEIS, 2005). Associado a esse fato, a basofilia aumenta a suspeita da doença. O diagnóstico final por tomografia computadorizada, ressonância magnética ou por citologia aspirativa do granuloma tem sido pouco efetivo. Os testes sorológicos por ELISA para detecção do antígeno ou anticorpos têm sido realizados, mas ainda não apresentam sensibilidade e especificidade adequadas para serem totalmente confiáveis como ferramenta diagnóstica. A descoberta recente de anticorpo contra uma proteína específica da *D. immitis* (Di 22) pode aumentar a especificidade do ELISA em humanos (KNAUER, 1998; CAVALLAZZI et al., 2002).

O diagnóstico diferencial entre *D. immitis* e *D. repens* para a infecção no ser humano pode ser realizado no hospedeiro definitivo, sendo mais difícil a realização desse quando o paciente alberga nematódeos imaturos ou até mesmo degenerados (SIMÓN et al., 2005; AHS, 2007). A reação em cadeia pela polimerase (PCR) tem sido utilizada com êxito para diferenciar *D. immitis* e *D. repens* (FAVIA et al., 1997). Na ocorrência de massa na mucosa bucal, o diagnóstico diferencial deve ser realizado com cisto epidermóide, adenoma pleomórfico, neurofibroma e lipoma (TO et al., 2003). Já para cães, impõe-se teste diferencial para *Dipetalonema reconditum* encontrado no tecido conjuntivo subcutâneo.

A infecção felina é diagnosticada com maior frequência nas áreas onde a doença é endêmica em cães (ATKINS et al., 2000). Nos gatos com sinais respiratórios, a doença deve ser diferenciada de infecções por *Aelurostrongylus abstrusus* ou *Paragonimus kellicotti*, asma, cardiomiopatia e outras doenças associadas com dispnéia (piotórax, efusão pleural, pneumotórax e anemia) (DILLON, 2007).

Para gatos, as recomendações são baseadas nos testes de anticorpo e antígeno. Resultados de anticorpo positivo e antígeno negativo sugerem a presença de um parasita, macho, forma imatura, ou exposição anterior ao parasita. Para anticorpo positivo e antígeno positivo, provável existência de parasitas adultos. Os gatos sintomáticos, anticorpo negativo e antígeno negativo necessitam de exames complementares, como radiografia torácica e teste de Knott modificado, para elucidação diagnóstica.

## Tratamento

Os cães infectados sem sinais clínicos ou com sinais leves apresentam melhor resposta ao tratamento. Pacientes com doença mais severa apresentam maiores possibilidades de complicações e morte. A presença de doença severa associada a outras doenças graves pode impedir o tratamento (AHS 2007; NISSEN & WALKER, 2007). A morte dos parasitas, tanto em cães como gatos, está associada às lesões parênquimatosas pulmonares severas e exercício limitado é essencial durante a fase pós-adulticida. A tiacetarsamida inativa a maior parte dos parasitas machos e algumas fêmeas, mas possui fraca eficácia contra parasitas imaturos e fêmeas jovens (DILLON, 2007).

Para cães, o dicloridrato de melarsomina é a única droga aprovada pelo *United States Food and Drug Administration* (FDA) e tem demonstrado maior efetividade e segurança referente às demais drogas disponíveis. Pode ser indicado em infecções leves e moderadas, na dose de 2,5mg kg<sup>-1</sup>, duas doses com intervalo de 24 horas. Para animais com doença grave e alta carga parasitária, o medicamento deve ser administrado em uma dose, repetindo-se 30 dias após. A melarsomina (duas doses intramuscular, intervaladas por 24 horas) tem eficácia aumentada, inativando mais de 95% dos parasitas. Uma dose intramuscular e um reforço mensal, seguida de duas doses 24 horas após, intervaladas por 24 horas, é uma alternativa segura em cães com doença severa, sugerindo altas cargas de antígeno. Os cães que recebem essa terapia devem ser avaliados antes do tratamento e devem ser hospitalizados para a administração da droga. Os resultados de testes com antígeno 12 a 16 semanas após o tratamento adulticida bem sucedido devem ser negativos (AHS, 2007; DILLON, 2007). A morte das microfilárias e adultos pode causar complicações sérias em cães com alta carga parasitária.

Em cães que ainda permanecem positivos ao teste de antígeno, a repetição do tratamento adulticida pode ser indicada após a avaliação adequada do caso. Em algumas situações, a alternativa é tratar com ivermectina. Pode ser utilizada na dose de 50µg kg<sup>-1</sup> /VO, promovendo eliminação rápida, ou 6 a 12µg kg<sup>-1</sup> /VO, com eliminação gradativa (AHS, 2007; DILLON, 2007).

Não há medicação aprovada para a infecção nos felinos. Recomenda-se tratamento de suporte com doses pequenas e crescentes de prednisolona em gatos com evidências clínicas e radiográficas de doença pulmonar. Os gatos podem apresentar cura espontânea (NISSEN & WALKER, 2007).

Na espécie humana, o tratamento da dirofilariose pulmonar consiste na identificação e ressecção cirúrgica do parasita presente nas lesões pulmonares, diferenciando-se de tumores, quando o diagnóstico é confirmado pelo exame histopatológico de amostra (KNAUER, 1998). A ressecção do nódulo não somente estabelece o diagnóstico como também a cura (CAVALLAZZI et al., 2002).

## Prevenção

Há uma variedade de opções para a prevenção da infecção nos cães, incluindo tabletes e gomas a base de oxime milbemicina e ivermectina, em formulações de 6 e 100µg kg<sup>-1</sup>, diárias e mensais, e soluções tópicas a base de selamectina, mensalmente, seguras e econômicas (AHS, 2007). A Sociedade Americana do “Verme do Coração” (*American Heartworm Disease*) recomenda a prevenção anual em todas as áreas que apresentam grandes variações de temperaturas durante as estações do ano. As principais drogas preventivas utilizadas nos cães são a dietilcarbamazina e a lactona macrocíclica – ML. As ivermectinas orais foram as primeiras drogas aprovadas pelo FDA. Ela e a oxime milbemicina, Interceptor<sup>®</sup>, bloqueiam o desenvolvimento das larvas. Podem ser usadas ainda a selamectina topicamente e a moxidectina, Proheart<sup>®</sup>, com benefícios similares às ivermectinas (AHS, 2007).

Os cães com idade superior a seis meses devem ser negativos para testes de antígenos e microfilárias antes do início da medicação preventiva. Cães menores que seis meses de idade devem ser examinados novamente a cada seis meses a um ano após o início da terapia preventiva, para pesquisa de antígeno ou de microfilária circulante (DILLON, 2007).

Para gatos, a exemplo da prevenção para cães em termos populacionais, recomenda-se evitar acesso a áreas endêmicas, com presença de vetores e casos caninos. Além disso, em áreas endêmicas, a introdução de medicação preventiva para gatos é indicada. Assim, sugere-se que a medicação profilática seja administrada em animais com quatro a seis semanas de idade e continuada por toda a vida. Já em áreas não endêmicas, a baixa prevalência não é suficiente para indicar a terapia preventiva nessa espécie. A infecção por *D. immitis* em gatos pode ser prevenida com milbemicina (500µg kg<sup>-1</sup>) ou ivermectina (24µg kg<sup>-1</sup>), uma aplicação mensal. Recomenda-se que todos os gatos sejam testados para antígenos e anticorpos previamente à administração preventiva da droga. Há três produtos aprovados pelo FDA para utilização em gatos, ivermectina (24mg kg<sup>-1</sup> PV, oral), selamectina (6 a 12mg kg<sup>-1</sup> PV, tópico), e oxime milbemicina (2mg kg<sup>-1</sup> PV,

oral). Todos eles são eficientes na prevenção do desenvolvimento de parasitas adultos (DILLON, 2007). O proprietário deve ser avisado que na terapia preventiva a proteção contra a infecção pode ser incompleta e letal na maioria dos casos, mesmo os gatos vivendo a maior parte do tempo no interior do domicílio. Devido aos parasitas adultos terem uma longevidade diminuída nos gatos, a possibilidade de recuperação espontânea é discutida. Complicações agudas espontâneas e morte em pequena porcentagem de gatos podem ocorrer.

#### Saúde Pública

O custo da doença humana com exames, medicação e ações preventivas pode exceder US\$ 80.000,00 por paciente, sem contar o estresse causado pelos procedimentos invasivos. Em 110 casos reconhecidos nos Estados Unidos, gastou-se US\$ 8.800.000,00 com diagnóstico da enfermidade (THEIS, 2005). As condições geográficas associadas às condições de saneamento básico, índice pluviométrico, além do desmatamento, alta concentração das populações de mosquitos e o aumento desordenado da população de cães, gatos e outros animais errantes, permitem a manutenção e disseminação de microfíliarias entre os animais e o ser humano, favorecendo a ocorrência de surtos e epidemias.

Devido à desinformação da população e a falta de conhecimento técnico e epidemiológico dos profissionais da saúde, a adoção de medidas preventivas fica comprometida. A presença de potenciais vetores infectados em regiões com aglomerados humanos, principalmente em épocas de férias, associada às condições climáticas favorecem a ocorrência da doença, conforme observado por AHID & LOURENÇO-DE-OLIVEIRA (1999) e BRITO et al. (1999). Na presença de cães infectados e vetores potenciais, a transmissão para seres humanos ocorre. Entretanto, o diagnóstico pode demorar, uma vez que, mesmo quando presentes os sinais clínicos, a suspeita de dirofilariose é por muitas vezes rejeitada ou nem mencionada pelos profissionais, por falta de informação sobre a doença e/ou o caso, o que leva, muitas vezes, à doença ser negligenciada (AHID et al., 1999; THEIS, 2005; GARCEZ et al., 2006).

Portanto, a identificação de cães positivos (microfilarêmicos ou não), o controle das populações de reservatórios animais e dos vetores, as atividades de educação em saúde e a pesquisa aprofundada dos casos humanos e animais são atividades importantes para a prevenção da dirofilariose, tanto humana como animal.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A dirofilariose tem apresentado ampla ocorrência mundial, estando relacionada a fatores ambientais (características climáticas, presença de vetores e reservatórios animais infectados) e sócio-demográficos (condições precárias de saneamento e deslocamento de animais e seres humanos de áreas indenes ou silenciosas para regiões endêmicas) favorecendo a disseminação da infecção. Parasita do sistema circulatório sanguíneo dos animais e do ser humano, causa lesões pulmonares e cardíacas em cães e lesões no parênquima pulmonar nos gatos e seres humanos, podendo, ainda, nesses últimos, causar lesão granulomatosa em forma de moeda. Como o tratamento pode ser fatal, no caso de cães, e invasivo, no caso dos seres humanos, a principal recomendação é a prevenção das possíveis fontes de infecção, os cães, principalmente quando do deslocamento às regiões com alto índice de infecção, visto o alto número de casos não diagnosticados e registrados em seres humanos, levando esta zoonose, de caráter emergente, ser caracterizada como negligenciada.

## REFERÊNCIAS

- ACHA, P.N.; SZYFRES, B. Filariasis zoonóticas. In: \_\_\_\_\_. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales**. 3.ed. Washington: OPS, 2003. V.3, p.284-291.
- AHID, S.M.M. et al. Vector competence of *Culex quinquefasciatus* (Say) from different regions of Brazil to *Dirofilaria immitis*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.95, p.769-775, 2000. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-0276200000600004&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-0276200000600004&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Doi: 10.1590/S0074-0276200000600004.
- AHID, S.M.M.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Mosquitos vetores potenciais de dirofilariose canina na região Nordeste do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.33, p.560-565, 1999. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89101999000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101999000600007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Doi: 10.1590/S0034-89101999000600007.
- AHID, S.M.M. et al. Dirofilariose canina na Ilha de São Luís, nordeste do Brasil: uma zoonose potencial. **Cadernos de Saúde Pública**, v.15, p.405-412, 1999. Disponível em: <[http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X1999000200025&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1999000200025&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Doi: 10.1590/S0102-311X1999000200025.
- AHS. **What is heartworm?** Capturado em 17 mai. 2007. Online. Disponível na Internet: <http://www.heartwormsociety.org/>.
- AKST, L.M. et al. Dirofilarial infection presenting as a facial mass: case report of an emerging zoonosis. **American**

- Journal of Otolaryngology**, v.25, p.134-137, 2004. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6W9S-4BRK657-M&\\_user=972052&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sod&view=c&\\_acct=C000049647&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=972052&md5=24299db9f06b8b346e6a7f65658d46f8](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W9S-4BRK657-M&_user=972052&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sod&view=c&_acct=C000049647&_version=1&_urlVersion=0&_userid=972052&md5=24299db9f06b8b346e6a7f65658d46f8)>. Doi: 10.1016/j.amjoto.2003.09.005.
- ALVES, L.C. et al. Survey of canine heartworm in the city of Recife, Pernambuco, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.94, n.5, p.587-590, 1999. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02761999000500004&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0074-02761999000500004&script=sci_arttext)>. Doi: 10.1590/S0074-02761999000500004.
- AMATO NETO, V. et al. Dirofilariose pulmonar humana, adquirida no Brasil: comunicação de um caso. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.35, p.457-460, 1993. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46651993000500012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651993000500012&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Doi: 10.1590/S0036-46651993000500012.
- ATKINS, C.E. et al. Heartworm infection in cats: 50 cases (1985-1997). **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v.217, p.355-358, 2000.
- BARBOSA, C.L.; ALVES, L.C. Dirofilariose canina: situação atual no Brasil. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, v.1, p.57-62, 2006.
- BRITO, A.C. et al. Prevalência da filariose canina causada por *Dirofilaria immitis* e *Dipetalonema reconditum* em Maceió, Alagoas, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.17, p.1497-1504, 2001. Disponível em: <[http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2001000600034&lng=en&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000600034&lng=en&nrm=iso&tlng=pt)>. Doi: 10.1590/S0102-311X2001000600034.
- BRITO, A.C. et al. Development of *Dirofilaria immitis* (Leidy) in *Aedes aegypti* (L.) and *Culex quinquefasciatus* (Say) from Maceió, Alagoas, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.94, p.575-576, 1999. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02761999000400026&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761999000400026&lng=pt&nrm=iso&tlng=en)>. Doi: 10.1590/S0074-02761999000400026.
- CAVALLAZZI, R.S. et al. Dirofilariose pulmonar humana: relato de sete casos. **Journal of Pneumology**, v.28, p.100-102, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-35862002000200007](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862002000200007)>. Doi: 10.1590/S0102-35862002000200007.
- CHAME, M. et al. As migrações humanas e animais e a introdução de parasitas exóticos invasores que afetam a saúde humana no Brasil. **Fundamentos**, v.7, p.47-62, 2007.
- CHRISTENSEN, B.M. *Dirofilaria immitis*: effect on the longevity of *Aedes trivittatus*. **Experimetal Parasitology**, v.44, p.116-123, 1978.
- CIRIO, S.M. **Epidemiologia e clínica de cães portadores de dirofilariose em espaços urbanos de município do litoral do Paraná e aspectos da histologia de *Culex quinquefasciatus* (Say, 1823) (Diptera, Culicidae)**. 2005. 155f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
- DILLON, R. Feline heartworm disease. Cats get heartworms too! **Auburn University. College of Veterinary Medicine**. Capturado em 10 mai. 2007. Online. Disponível na Internet: <http://www.vetmed.auburn.edu/distance/cardio/>
- FAVIA, G. et al. Advances in the identification of *Dirofilaria repens* and *Dirofilaria immitis* by a PCR-based approach. **Parassitologia**, v.39, p.401-402, 1997.
- FERNANDES, C.G.N. et al. Aspectos epidemiológicos da dirofilariose canina no perímetro urbano de Cuiabá, Mato Grosso: emprego do “Immunoblot” e do teste de Knott modificado. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.37, n.6, p.1-10, 2000.
- FERNANDES, C.G.N. et al. Ocorrência de dirofilariose canina na região da Grande Cuiabá, estado de Mato Grosso – Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.36, n.5, p.258-261, 1999.
- GARCEZ, L.M. et al. Focos de dirofilariose canina na Ilha do Marajó: um fator de risco para a saúde humana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical de São Paulo**, v.39, p.333-336, 2006. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822006000400003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822006000400003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>. Doi: 10.1590/S0037-86822006000400003.
- GARDINER, C.H. et al. Infection of man by *Dirofilaria repens*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.27, p.1279-1281, 1978.
- 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-4&\\_user=972052&\\_coverDate=05/31/1998&\\_rdoc=4&\\_fmt=high&\\_orig=browse&\\_srch=docinfo\(%23toc%2312978%231998%23999869997%23601067%23FLP%23display%23Volume\)&\\_cdi=12978&\\_sort=d&\\_docanchor=&\\_ct=7&\\_acct=C000049647&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=972052&md5=d323d1f4690d3f06347b71804a15af27](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B75BB-4GJV7XR-4&_user=972052&_coverDate=05/31/1998&_rdoc=4&_fmt=high&_orig=browse&_srch=docinfo(%23toc%2312978%231998%23999869997%23601067%23FLP%23display%23Volume)&_cdi=12978&_sort=d&_docanchor=&_ct=7&_acct=C000049647&_version=1&_urlVersion=0&_userid=972052&md5=d323d1f4690d3f06347b71804a15af27)>. Doi: 10.1016/S1096-2867(98)80013-3.
- LABARTHE, N.; GUERRERO, J. Epidemiology of heartworm: what is happening in South America and Mexico? **Veterinary Parasitology**, v.133, p.149-156, 2005. Disponível em: <[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6TD7-4G3D89X-1&\\_user=972052&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&\\_view=c&\\_acct=C000049647&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=972052&md5=5ca4e5ae14a72024db49703d97d8988a](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TD7-4G3D89X-1&_user=972052&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_view=c&_acct=C000049647&_version=1&_urlVersion=0&_userid=972052&md5=5ca4e5ae14a72024db49703d97d8988a)>. Doi: 10.1016/j.vetpar.2005.04.006.
- LEITE, L.C. et al. Prevalence of *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) in dogs of canil municipal Guaratuba, Paraná, Brazil. **Estudo Biológico**, v.29, n.66, p.73-79, 2007.
- MAGALHÃES, P.S. Descrição de uma espécie de filarias encontradas no coração humano. **Revista de Cursos Práticos e Teóricos da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro**, v.3, p.129-215, 1887.

- MUNICHOR, M. et al. An unusual case of *Dirofilaria conjunctivae* infection suspected to be malignancy of the spermatic cord. **Israel Medical Association Journal**, v.3, n.11, p.860-861, 2001.
- NISSEN, M.D.; WALKER, J.C. Dirofilariasis. **eMedicine Journal**, v.4, n.2, 2003. Acesso em: 08 mai. 2007. Online. Disponível na Internet: <http://www.emedicine.com/med/topic3446.htm>
- PAMPIGLIONE, S. et al. Dirofilariasis due to *Dirofilaria repens* in Italy, an emergent zoonosis: report of 60 new cases. **Histopathology**, v.38, p.344-354, 2001. Disponível em: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/119019309/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>. Doi: 10.1046/j.1365-2559.2001.01099.x
- PAMPIGLIONE, S. et al. Human dirofilariasis due to *Dirofilaria (Nochtiella) repens*: a review of world literature. **Parassitologia**, v.37, p.149-193, 1995.
- RODRIGUES-SILVA, R. et al. Human pulmonary dirofilariasis: a review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.37, n.6, p.523-530, 1995. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46651995000600009&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46651995000600009&script=sci_arttext&tlng=en). Doi: 10.1590/S0036-46651995000600009.
- SERRÃO, M.L. et al. Vectorial competence of *Aedes aegypti* (Linnaeus 1762) Rio de Janeiro strain, to *Dirofilaria immitis* (Leidy 1856). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.96, n.5, p.593-598, 2001. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02762001000500001&lng=pt&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762001000500001&lng=pt&nrm=iso&tlng=en). Doi: 10.1590/S0074-02762001000500001.
- SIMÓN, F. et al. Immunopathology of *Dirofilaria immitis* infection. **Veterinary Research Communication**, v.31, p.161-171, 2007. Disponível em: <http://www.ingentaconnect.com/klu/verc/2007/00000031/00000002/00003387>. Doi: 10.1007/s11259-006-3387-0.
- SIMÓN, F. et al. What is happening outside North America regarding human dirofilariasis? **Veterinary Parasitology**, v.133, p.181-189, 2005. Disponível em: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6TD7-4G1WYCR-2&\\_user=972052&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000049647&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=972052&md5=c7adf9ace644101cc790d7497ec65107](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TD7-4G1WYCR-2&_user=972052&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000049647&_version=1&_urlVersion=0&_userid=972052&md5=c7adf9ace644101cc790d7497ec65107). Doi: 10.1016/j.vetpar.2005.03.033.
- SIMÓN, F. et al. A seroepidemiologic survey of human dirofilariasis in western Spain. **Tropical Medicine Parasitology**, v.42, p.106-108, 1991.
- SOUZA, N.F.; LARSSON, M.H.M.A. Frequência de dirofilariose canina (*D. immitis*) em algumas regiões do estado de São Paulo por meio da detecção de antígenos circulantes. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.53, n.3, p.321-325, 2001. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-09352001000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352001000300009&lng=es&nrm=iso&tlng=es). Doi: 10.1590/S0102-09352001000300009.
- TEZUKA, H. et al. Various types of *Dirofilaria immitis* polyproteins selectively induce Th2-type immune response. **Infection and Immunity**, v.71, p.3802-3811, 2003. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=162011>. Doi: 10.1128/IAI.71.7.3802-3811.2003.
- THEIS, J.H. Public health aspects of dirofilariasis in the United States. **Veterinary Parasitology**, v.133, p.157-180, 2005. Disponível em: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6TD7-4GP1VRS-1&\\_user=972052&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000049647&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=972052&md5=29c67434d56eefa754a3a759b40dec7](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6TD7-4GP1VRS-1&_user=972052&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000049647&_version=1&_urlVersion=0&_userid=972052&md5=29c67434d56eefa754a3a759b40dec7). Doi: 10.1016/j.vetpar.2005.04.007.
- TO, E.W.H. et al. Human dirofilariasis of the buccal mucosa: a case report. **International Journal of Maxillofacial Surgery**, v.32, p.104-106, 2003. Disponível em: [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6WGW-47X17M9-S&\\_user=972052&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&view=c&\\_acct=C000049647&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=972052&md5=735ddc80756fc93e3cc9b34e854eaceab](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6WGW-47X17M9-S&_user=972052&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&view=c&_acct=C000049647&_version=1&_urlVersion=0&_userid=972052&md5=735ddc80756fc93e3cc9b34e854eaceab). Doi: 10.1054/ijom.2001.0217.
- TSANG, V. et al. Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot techniques (EITB) for studying the specificities of antigens and antibodies separated by gel electrophoresis. **Methods in Enzymology**, v.92, p.377-391, 1983.
- UCD. *Dirofilaria immitis*. The University of Califórnia (Department of Nematology). Acesso em: 15 mai. 2007. On line. Disponível na Internet: <http://ucdnema.ucdavis.edu/>
- VITAL, R.J. et al. Human pulmonary dirofilariasis: atypical presentation of a rare disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical de São Paulo**, v.39, p.94-95, 2006. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822006000100021&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822006000100021&script=sci_arttext&tlng=en). Doi: 10.1590/S0037-86822006000100021.