

Orientações atuais para
Prevenção,
Diagnóstico e
Controle
da Dirofilariose
(Dirofilaria immitis)
em cães



AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY
EST. 1974

Gracias a nuestros generosos patrocinadores:



Science For A Better Life



zoetis



Impreso con un subsidio de Educación de IDEXX Laboratories. Fotomicrografías cortesía de Bayer HealthCare.
© 2014 American Heartworm Society | PO Box 8266 | Wilmington, DE 19803-8266 | E-mail: info@heartwormsociety.org

Orientações atuais para
**Prevenção, Diagnóstico
e Controle da Dirofilariose**
(Dirofilaria immitis)
em cães



(Revisado em Julho 2014)

CONTEÚDO

Clique nos links abaixo para navegar para cada seção.

PREFÁCIO	3
PONTOS IMPORTANTES	3
EPIDEMIOLOGIA	3
<i>Figura 1: Esboço de um perfil de ilha de calor urbana.</i>	
BIOLOGIA E CICLO DE VIDA	5
<i>Figure 2. The heartworm life cycle.</i>	
PREVENÇÃO DA DIROFILARIOSE	6
Lactonas macrocíclicas	
Fármacos e outras substâncias que inibem as Glicoproteínas-P (caixa)	
Relatos Sobre Perda Da Eficácia	
EXAME LABORATORIAL - TRIAGEM	10
Melhor momento para obtenção de resultados mais precisos	
Pesquisa de microfilária e de antígenos circulantes	
Testes de antígenos circulantes	
Pesquisa de microfilárias	
<i>Figura 3. Acanthocheilonema reconditum (acima) e Dirofilaria immitis (abaixo).</i>	
<i>Figura 4. O protocolo de teste quando há falha na dosagem necessita de três testes no primeiro ano, com reavaliações anuais.</i>	
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	13
Radiografia Torácica	
<i>Figura 5. Dirofilariose – Doença moderada.</i>	
<i>Figura 6. Dirofilariose - Doença grave.</i>	
Ecocardiografia	
<i>Figura 7. Ecocardiograma.</i>	
AValiação ANTES DA UTILIZAÇÃO DE UM TRATAMENTO ADULTICIDA	14

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO	15
<i>Tabela 1. Sumário de sinais clínicos da dirofilariose canina.</i>	
TERAPIA ADULTICIDA	16
Dicloridrato de melarsomina	
Tromboembolismo Pulmonar	
TERAPIA COADJUVANTE	17
Esteróides	
AINEs / Aspirina	
Doxiciclina	
<i>Figura 8. Patologia pulmonar associada com a morte de D immitis em cães infectados experimentalmente e pré-tratados com ivermectina e doxiciclina antes da aplicação de melarsomina.</i>	
Lactonas macrocíclicas	
<i>Figura 9. Cronologia do desenvolvimento D immitis, mostrando períodos de susceptibilidade a lactonas macrocíclicas e melarsomina.</i>	
Lactonas macrocíclicas / Doxiciclina	
PROTOCOLO DE TRATAMENTO RECOMENDADO PELA SOCIEDADE AMERICANA DE DIROFILARIOSE (AHS)	19
<i>Tabela 2. Protocolo recomendado pela AHS</i>	
EXTRAÇÃO CIRÚRGICA DE NEMATOIDES ADULTOS	19
Síndrome da veia cava (Hemoglobinúria causada por D immitis)	
<i>Figura 10: Síndrome da veia cava.</i>	
<i>Figura 11. Remoção cirúrgica da Dirofilaria immitis</i>	
Infecção na Arterial Pulmonar	
TERAPIAS ALTERNATIVAS	21
Administração a longo prazo de Lactonas macrocíclicas	
Fitoterapia	
GARANTIA DA EFICÁCIA DE ADULTICIDA	22
ELIMINAÇÃO DE MICROFILÁRIAS	22
CIRURGIAS ELETIVAS EM CÃES COM DIROFILARIOSE	23
REFERÊNCIAS	23

Elaboradas por Dr. C. Thomas Nelson, Dr. John W. McCall, e Dr. Doug Carithers (Editor), e aprovado pelo Comitê Executivo da Sociedade Americana de Dirofilariose (Diretor; **Dr. Stephen Jones**, Presidente; **Dr. Wallace Graham**, Ex-Presidente; **Dr. Cristiano Von Simson**, Vice Presidente; **Dr. Robert Stannard**, Tesoureiro; **Dr. Doug Carithers**, Editor; **Dr. Patricia Payne**, **Dr. Chris Rehm**, **Dr. Charles Thomas Nelson**, **Dr. Martha Smith-Blackmore**, **Dr. Elizabeth Clyde e**, **Dr. Bianca Zaffarano** Membros do Comitê Executivo; **Dr. Matthew Miller**, Presidente do Simpósio; **Dr. Clarke Atkins**, Vice – Presidente do Simpósio; **Dr. John McCall**, Co-Editor; **Dr. Mike Loenser e** **Dr. Tony Rumschlag**, Membros Ex-Officio.

Referências acrescentou outubro 2015 por **Christopher Evans, MS**, Research Professional II, Department of Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine, University of Georgia. Traduzido por **Ana Letícia Gulin da Silva**, Technical Manager, Bayer HealthCare.

Prefácio

Estas recomendações substituem as edições anteriores e baseiam-se nas informações mais recentes, apresentadas no Simpósio Trienal da Sociedade Americana de Dirofilariose em 2013, nas pesquisas mais atuais, e nas experiências clínicas. As recomendações para a prevenção, diagnóstico e tratamento da dirofilariose felina estão contidos em um documento à parte: (<http://heartwormsociety.org/veterinary-resources/feline-guidelines.html>).

PONTOS IMPORTANTES

- **Diagnóstico:** A Sociedade Americana de Dirofilariose (AHS) recomenda que a pesquisa de antígenos circulantes e de microfilárias sejam realizado anualmente. (Em função da complexidade do diagnóstico para maiores informações consulte a seção “Pesquisa de Antígenos e de microfilárias circulantes”.)
- **Quimioprofilaxia:** (prevenção) A AHS recomenda a administração de drogas quimioprofiláticas durante todo o ano com objetivo de evitar a dirofilariose, controlar outros parasitas patogênicos ou de potencial zoonótico, e reforçando a aderência a prescrição, considerando-se que a administração contínua é particularmente importante uma vez que já foi registrada a presença de subpopulações resistentes.
- **Tratamento por adulticida:** AHS recomenda o uso de doxiciclina e uma lactona macrocíclica antes da aplicação das três doses de melarsomina (uma

aplicação de 2,5 mg/kg de peso corporal, seguido de duas aplicações na mesma dose, com intervalo de 24 horas, no mês subsequente) para tratamento da dirofilariose em cães sintomáticos e assintomáticos. Qualquer conduta terapêutica utilizando apenas lactonas macrocíclicas como adulticida não é recomendada.

EPIDEMIOLOGIA

A dirofilariose canina foi diagnosticada em todo o mundo, incluindo todos os 50 estados dos Estados Unidos da América, sendo a dirofilariose considerada endêmica em cada um dos 48 estados na região continental quanto nos territórios não incorporado, Porto Rico, Ilhas Virgens e Guam (Bowman et al, 2009; Kozek et al, 1995; Ludlam et al, 1970). Até o momento, a transmissão da Dirofilariose não foi documentada no Alasca, porém, em algumas regiões no centro do Alasca há mosquitos vetores e condições climáticas compatíveis com a transmissão da dirofilariose por curtos períodos (Darsie and Ward, 2005; Slocombe et al, 1995; Terrell, 1998). Sendo assim, a introdução de canídeos domésticos e silvestres com microfilárias circulantes pode gerar condições para o estabelecimento de um ciclo de transmissão local da dirofilariose nesse estado. Esse ingresso de animais microfilarêmicos em determinadas áreas dos Estados Unidos continuam a ser fatores importantes na disseminação do parasita, assim como a presença de uma ou mais espécies de mosquitos com competência vetorial em todas as regiões, facilitando a transmissão independente de reservatório nativo e condições climáticas favoráveis. Mudanças em qualquer um destes fatores podem ter um efeito significativo sobre o potencial de transmissão da dirofilariose canina em uma determinada área geográfica.

As modificações ambientais, tanto naturais quanto as antrópicas, e a migração ou trânsito de animais têm aumentado o potencial da infecção por *Dirofilaria immitis*. A expansão imobiliária em áreas não-endêmicas e áreas de baixa incidência da doença tem gerado uma maior disseminação e aumento da prevalência da dirofilariose, devido a alteração no sistema de drenagem de terrenos não urbanizados, com isso criando novas fontes de água em novos aglomerados urbanos. Em alguns estados no Oeste dos Estados Unidos a irrigação e o plantio de árvores expandiu abruptamente as áreas de colonização de *Aedes sierrensis* (mosquito do buraco da árvore do Oeste), vetor primário para transmissão de *D immitis* nesses estados (Scoles et al, 1993).

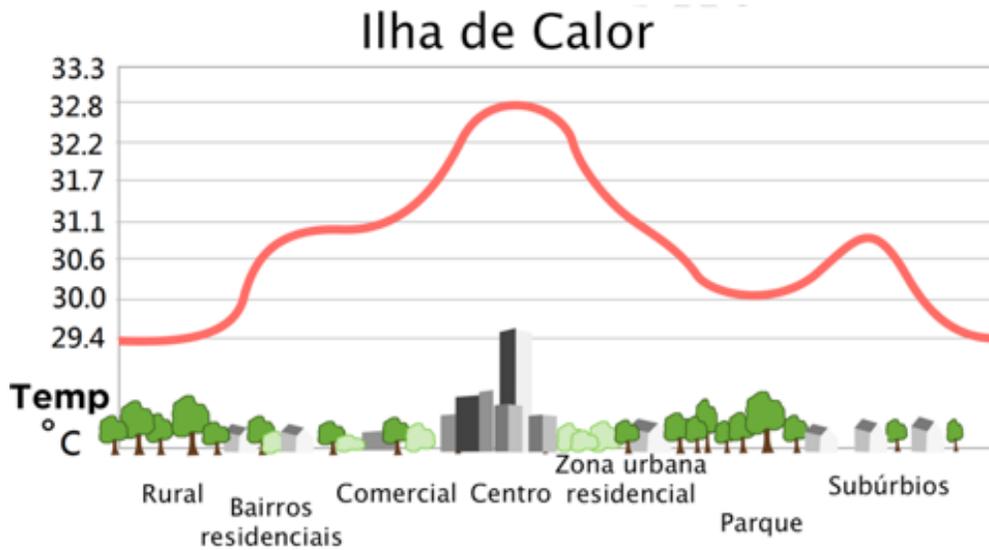


Figura 1: Esboço de um perfil de ilha de calor urbana. Fonte: <http://www.epa.gov/heatisland>

O *Aedes albopictus* (Tigre Asiático), foi introduzido no Porto de Houston em 1985, e já se espalhou para o norte, se aproximando Canadá. Já foi possível identificar o populações de *Ae albopictus* em áreas localizadas dos estados do Oeste americano (Scoles and Dickson, 1996). Este mosquito, que é considerado urbano, é capaz de reproduzir-se em pequenos recipientes como vasos de flores (Benedict et al, 2007). A expansão urbana tem levado à formação de ilhas de calor urbana (ICU), visto que edifícios e estacionamentos retêm o calor durante o dia (Figura 1), criando microambientes podendo potencializar o desenvolvimento das larvas de *D immitis* em mosquitos vetores durante os meses mais frios, aumentando, assim, a estação de transmissão (Morchón et al, 2012).

Com o aumento contínuo do número de mosquitos vetores, simultaneamente há um aumento no número de animais infectados. O clima é um pré-requisito fundamental para a transmissão da dirofilariose, fornecendo condições ideais de temperatura e umidade para o ciclo de vida dos insetos vetores, além de permitir o desenvolvimento das microfírias ingeridas até larvas de terceiro estágio (L3) nestes hospedeiros. Neste sentido, foi demonstrado, em três espécies de mosquitos, que a maturação das larvas de *D immitis* cessa em temperaturas inferiores a 14°C (57°F) (Christensen and Hollander, 1978; Fortin and Slocombe, 1981). Nos meses de inverno a transmissão da dirofilariose diminui, no entanto, devido a existência dos micro-ambientes em áreas urbanas, o risco de transmissão nunca atinge zero. Além disso, algumas espécies de mosquitos têm a capacidade de

hibernar como adulto durante o inverno. Embora o desenvolvimento larval de *D immitis* possa cessar em baixas temperaturas, o desenvolvimento retoma rapidamente com o aquecimento da primavera (Ernst and Slocombe, 1983).

A duração da estação de transmissão da dirofilariose nas zonas temperadas é essencialmente dependente da quantidade de calor necessário para favorecer o desenvolvimento da larva infectante no mosquito (Knight and Lok, 1998; Lok and Knight, 1998). Os meses de pico de transmissão dirofilariose no Hemisfério Norte são os meses de verão, Julho e Agosto. Modelos preditivos mostram que a transmissão dirofilariose no território continental dos Estados Unidos é limitado a seis meses ou menos acima do paralelo geográfico 37 (aproximadamente na altura do estado da Carolina do Norte) (Guerrero et al, 2004). Há uma divergência quando se trata em modelos preditivos baseados em estudos de transmissão utilizando dados climáticos, os quais são coerentes, entretanto incluem diversos fatores potencialmente importantes como a influência do microclima, hábitat e adaptações dos diversos mosquitos vetores, variações no tempo de desenvolvimento larval, a expectativa de vida do mosquito e variação da temperatura. Mapas de risco, baseados em modelos preditivos demonstram que mosquitos vetores podem viver por apenas um mês; no entanto, vários mosquitos vetores responsáveis pela transmissão da dirofilariose vivem e se reproduzem por períodos muito mais longos, incluindo *Aedes albopictus* (3 meses) (Löwenberg Neto and Navarro-Silva, 2004), *Aedes sticticus* (3 meses) (Gjullin

et al, 1950), *Ochlerotatus* (antigamente *Aedes*) *trivittatus* (2 meses) (Christensen and Rowley, 1978), *Aedes vexans* (2 meses) (Gjullin et al, 1950), e *Ochlerotatus* (antigamente *Aedes*) *canadensis* (vários meses) (Pratt and Moore, 1960). Existem casos documentados de hibernação de *Anopheles quadrimaculatus*, que pode sobreviver por 4-5 meses (Hinman and Hurlbut, 1940), razão pela qual os mapas de risco não são tão eficazes visto que eles preveem um período de transmissão mais curto do que realmente pode ser.

Estudos em de mosquitos capturados de forma aleatória em áreas endêmicas para *D immitis* têm demonstrado taxas infecção variando de 2% a 19.4. Quando foi realizado o mesmo tipo de captura de mosquitos em canis contendo animais positivos para dirofilariose, a taxa de infecção dos mosquitos resultou em uma porcentagem de 30% a 74% (McKay et al, 2013). Sendo assim torna-se importante a proteção dos cães a exposição dos mosquitos vetores. Isto pode ser conseguido através de medidas de controle ambiental, incluindo tratamento de água parada com os reguladores de crescimento de insetos (IGRs), conjuntamente a utilização de inseticida adulticida (sprays, armadilhas à base de CO₂, etc.). Adicionalmente para o controle da população vetorial, é necessário manter animais de estimação dentro das casas durante o horário de pico de mosquito e/ou utilização de repelentes para minimizar o risco de infecção.

Uma vez que cães domésticos e canídeos selvagens tornam-se hospedeiros microfilarêmicos em áreas longe da ação de médicos veterinários, a presença de uma ou mais espécies de mosquitos com competência vetorial favorece a transmissão, diminuindo desta forma a possibilidade de erradicação da doença nestas áreas.

BIOLOGIA E CICLO DE VIDA

Tanto os cães domésticos quanto os canídeos silvestres são hospedeiros definitivos para a dirofilariose, sendo considerado como principal reservatório da infecção. Felinos e furões, mesmo que apresentem uma microfilaremia baixa ou transitória, podem servir como fonte de infecção para os mosquitos vetores durante estes curtos períodos de microfilaremia (McCall et al, 2008b).

O ciclo de vida da *Dirofilaria immitis* é relativamente longo (normalmente 7-9 meses) em comparação com a maioria dos nematóides (Figura 2) (Kotani and Powers, 1982). Após o repasto sanguíneo em

um hospedeiro microfilarêmico, os mosquitos vetores suscetíveis tornam-se infectados, sendo esta fase antecedente o desenvolvimento do helminto adulto. No inseto vetor, a estágio larval 1 (L1) invade os túbulos de Malpighi, em seguida, muda para o estágio larval 2 (L2) e, finalmente, sofre uma nova metamorfose, para larva de terceiro estágio (L3) ou larva infectante (Taylor, 1960). Em seguida a L3 migra pela cavidade geral do inseto e atinge cabeça e aparelho bucal do mosquito, onde elas tornam-se aptas à serem transmitidas para um novo hospedeiro. O tempo necessário do desenvolvimento da microfilaria para o estágio infectante no mosquito é temperatura-dependente. Em temperatura de 27°C e humidade relativa de 80%, o desenvolvimento de L1 a L3 é de 10 a 14 dias, sendo este tempo maior em temperatura mais baixas (Kartman, 1953; Slocombe et al, 1989).

Quando o mosquito realiza um novo repasto sanguíneo, as larvas infectantes rompem a parte final do labro dos mosquitos e emerge em uma gota de hemolinfa (fluido que preenche os vasos e a hemocele dos mosquitos) sobre a pele do hospedeiro (McGreevy et al, 1974). Imediatamente após o repasto, essas larvas sexualmente e diferenciadas, entram no corpo animal através do local da picada do mosquito. As larvas L3 e L4 transitam entre as fibras musculares durante a migração, enquanto que as formas jovens (adultos imaturos) penetram o tecido muscular e eventualmente veias, sendo assim transportadas para o coração e pulmão (Kotani and Powers, 1982; Kume and Itagaki, 1955; Lichtenfels et al, 1985). A muda de L3 a L4 inicia precocemente no terceiro dia e termina de 9 a 12 dias após a infecção. A última muda de L4-L5 ocorre entre o dia 50 a 70 após a infecção. Helmintos imaturos atingem os vasos pulmonares a partir do dia 67, com todas as formas imaturas (L5) atingindo este órgão entre 90 a 120 dias. As formas L5 que alcançam a vascularização pulmonar entre os dias 67 a 85 geralmente apresentam-se com 2.5cm a 3.8cm de comprimento. No entanto, os helmintos adultos aumentam consideravelmente seu tamanho, as fêmeas em cerca de dez vezes, tornando-se sexualmente maduras aos 120 dias pós-infecção. Cães desenvolvem, infecção patente (com presença de microfíliarias circulantes) a partir seis meses, mas geralmente isso ocorre por volta do 7-9 mês pós a infecção (Kotani and Powers, 1982; Orihel, 1961).

Quando a *D immitis* ainda na fase imatura atingem os pulmões, a pressão do fluxo sanguíneo conduz

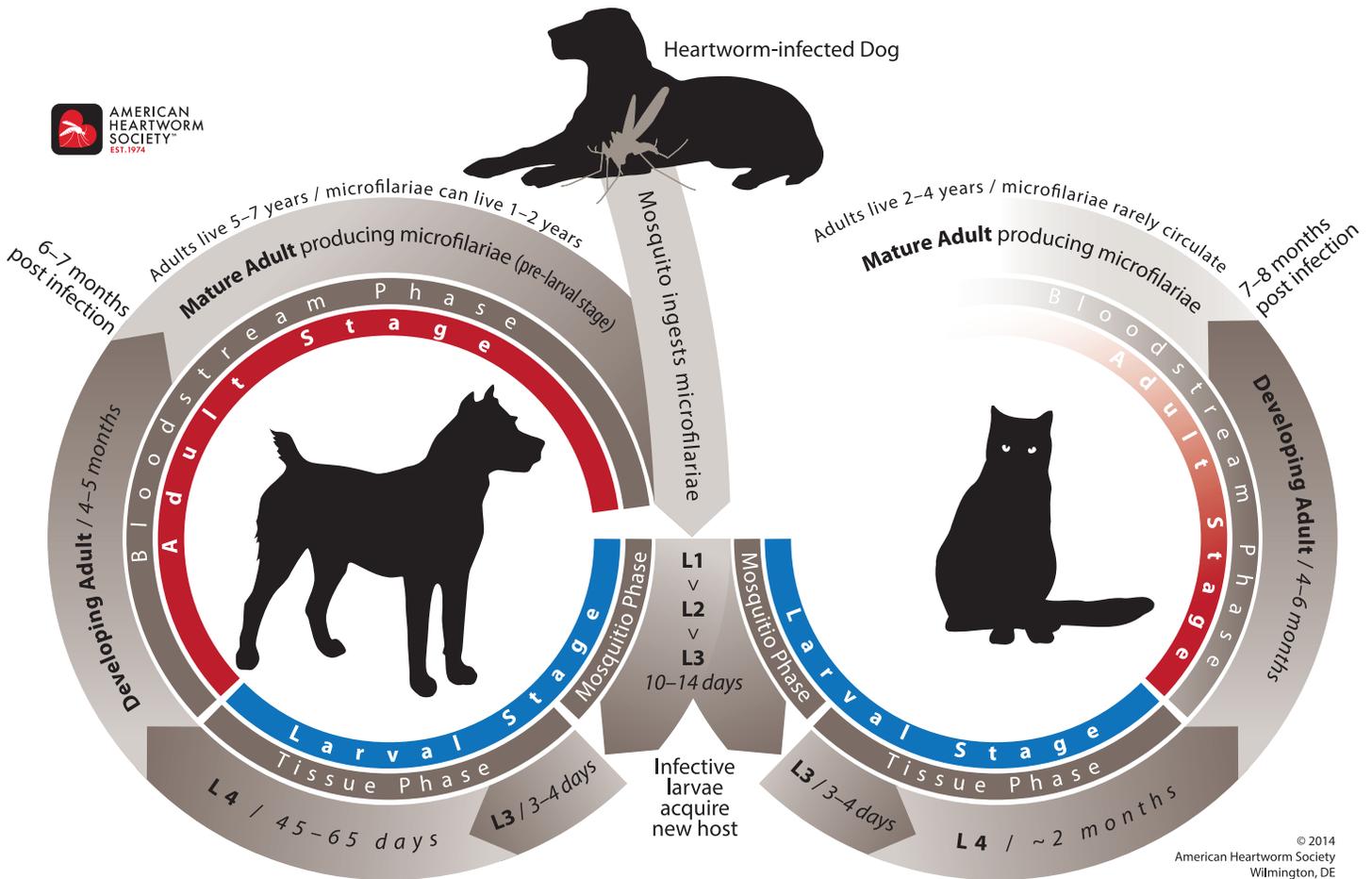


Figura 2: Ciclo de vida da dirofilariose.

os helmintos para arteríolas pulmonares (Rawlings, 1980). Subsequente ao seu crescimento, eles se alojam nas grandes artérias até se tornarem parasitos maduros. A localização dos helmintos adultos maduros parece ser dependente, principalmente, do porte do cão e da carga parasitária. Sendo assim um cão de médio porte (por exemplo, Beagle) com carga parasitária baixa (≤ 5 helmintos) geralmente apresentam helmintos nas artérias lobares e na artéria pulmonar. A medida que a carga parasitária aumenta, os nematoides começam a se alojar no ventrículo direito. Deste modo, cães com mais 40 nematoides são mais propensos a desenvolver a síndrome da veia cava, onde os parasitos adultos entram no ventrículo direito, átrio e veia cava, interferindo assim com a função valvular e/ou o fluxo sanguíneo produzindo hemólise, disfunção hepática, renal e insuficiência cardíaca (Atwell and Buoro, 1988; Ishihara et al, 1978; Jackson, 1975).

Um entendimento claro e preciso da transmissão da dirofilariose, desenvolvimento, período pré-patente

e susceptibilidade das diferentes fases da vida do parasita as drogas disponíveis medicamentos disponíveis são de notória importância na clínica médica veterinária. Esse conhecimento é fundamental para selecionar de forma mais eficaz a medicação adulticida mais adequada e tempo de tratamento e com isso garantir um prognóstico mais eficaz e realista para o médico veterinário e para o seu paciente.

PREVENÇÃO DA DIROFILARIOSE

Nos Estados Unidos a utilização de medicamentos quimioproláticos para dirofilariose requer uma prescrição por um médico veterinário credenciado e uma comprovação da existência de um vínculo entre o proprietário e o animal. Esse vínculo, ou essa relação entre o proprietário e o médico veterinário, pode ser realizado através de uma conversa sobre a prevenção da dirofilariose. Se não houver registros prévios de tratamento nesse paciente, é necessário a realização de testes diagnósticos para só então ser prescrito ou não o medicamento quimioprolático. Entre várias opções para utilização

da quimioprofilaxia eficaz estão inclusos vários fármacos administrados mensalmente por via oral ou tópica, ou parenteral em intervalos de seis meses.

A dirofilariose é uma enfermidade que pode ser evitada, apesar da alta suscetibilidade dos cães. Visto que todos os cães que vivem em áreas endêmicas da dirofilariose estão em risco, a quimioprofilaxia ainda é considerado a melhor opção de prevenir a dirofilariose. Filhotes devem iniciar a utilização de quimioprofiláticos o mais cedo possível, de preferência antes da oitava semana. Após a oitava semana, cães que ficam ao ar livre e sem proteção em áreas com alta endemicidade, devem ser testados seis meses após a dose inicial, seguido por testes anuais. Antes de iniciar a prevenção em cães mais velhos (sete meses de idade ou mais), teste de antígeno e de microfilárias circulantes devem ser realizados (Veja a sessão AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA) Esta conduta garante a detecção da infecção subclínica., evitando assim a duvida da eficácia do programa de prevenção, particularmente quando a infecção pré-existente só se torna evidente após o início da terapêutica preventiva, em casos em que a quimioprofilaxia foi iniciada durante o período pré-patente.

Estudos evidenciam que ao reduzir a população de reservatório através do aumento do número de cães que receberam quimioprofilaxia, há uma diminuição na prevalência de infecção em cães que não receberam a quimioprofilaxia (Theis et al, 1998). Essa proteção “colateral” torna-se mais eficaz em comunidades onde a prevalência de dirofilariose canina e a densidade populacional de cães são relativamente baixas.

Embora a transmissão da dirofilariose seja contínua, a mesma pode não ocorrer desta forma durante todo o ano em todo o país, a administração de produtos quimioprofiláticos de largo espectro com atividade endo-parasiticida e / ou ecto-parasiticida por 12 meses, reforça que a prevenção da dirofilariose pode auxiliar na prevenção de outras infecções parasitárias.

Lactonas macrocíclicas

Os fármacos destinados a prevenção da dirofilariose que são atualmente comercializados (ivermectina, milbemicina oxima, moxidectina, e selamectina), pertencem a classe das lactonas macrocíclicas. Estas drogas são eficazes contra microfilárias, L3 e L4, e em alguns casos de uso contínuo, parasitos adultos (McCall et al, 2001, 2008b). Devido ao seu efeito

filaricida sobre a L4, a mesma pode ser utilizada com baixas doses, tendo baixa toxicidade. Lactonas macrocíclicas, quando administradas de acordo com as instruções do fabricante são altamente eficazes e estão entre os medicamentos mais seguros utilizados em medicina veterinária.

Para todos os fármacos a base de lactona macrocíclica que são administrado de forma oral ou tópica, recomenda-se o uso em doses com intervalos de 30 dias. Após esse período, a eficácia destes produtos contra L4 é reduzida ou incerta (Paul et al, 1986). Helmintos jovens, que podem estar presentes a partir de 52 dias pós infecção, são menos suscetíveis aos fármacos quimioprofiláticos (McCall, 2005; McCall et al, 2001). Conforme os helmintos amadurecem, são necessárias mais doses mensais seguidas para que sejam eliminados. Essa eficácia parcial das doses repetidas em vermes mais maduros é um mecanismo de segurança adicional em caso dos proprietários se atrasarem ou esquecerem uma dose, mas não justifica uma recomendação pelo veterinário para que as doses sejam espaçadas por mais de 30 dias nas formulações orais e tópicas. A eficácia contra L4 e helmintos imaturos tem importantes implicações para a quimioprofilaxia, principalmente em se tratando de cães em que não receberam tratamento profilático no período de transmissão, ou daqueles animais que estão no neste período e não receberem este tipo de medicação preventiva, podendo ter sido infectados. Nos Estados Unidos, a administração de estratégias preventivas contra a dirofilariose é essencial durante todo ano na maioria, senão em todos os estados.

Alguns cães da raça Collie e de outras raças deficientes em Glicoproteínas-P e são extraordinariamente sensíveis a uma variedade de medicamentos comumente usados na medicina veterinária, incluindo alguns antidepressivos, antibióticos, opióides, imunossuppressores e drogas cardíacas (*ver quadro ao lado*). As lactonas macrocíclicas, também podem ser incluídas na presente lista, onde sua toxicidade já foi relatada em caso de uma overdose ou uso em combinação com outros fármacos inibidores de Glicoproteínas-P (Pulliam et al, 1985). Essas intoxicações ocorreram na maioria das vezes, quando lactonas macrocíclicas de uso em bovinos foram acidentalmente ingeridas ou administradas em cães com erro no calculo da dose. Esta prática não é recomendada na bula destes medicamentos, sendo contra-indicada sua utilização em cães. As dosagens

quimioprofiláticas padrão das lactonas macrocíclicas aprovadas para cães apresentam segurança no seu uso em todas as raças (Mealey, 2008).

Administração oral: A ivermectina e milbemicina oxima estão disponíveis para administração oral mensal. Algumas formulações são aromatizadas e mastigáveis para aceitação dos animais e facilidade de uso. As doses são de acordo com a faixa de peso do animal. **Para uma eficácia mais segura, a profilaxia da dirofilariose deve ser realizada durante todo o ano**, mas se a opção for realizar o o tratamento na estação de transmissão, este deve começar pelo menos um mês antes do início previsto do início da transmissão e, na dependência do produto utilizado, se faz necessário a continuidade do uso do produto por até seis meses após a estação de transmissão (ver secção Perda de Eficácia).

Administração tópica: Moxidectina e selamectina

são formulações líquidas disponíveis para aplicação tópica. Os parâmetros para o tratamento com produtos tópicos são iguais aos protocolos mensais utilizados na administração oral.

Administração parenteral: Uma única dose subcutânea de liberação lenta (SR) de moxidectina impregnada com microesferas lipídicas fornece proteção contínua por seis meses, com o potencial de garantir melhor aderência ao esquema de dosagem. Para garantir proteção máxima o tratamento deve ser feito a cada seis meses.

Relatos Sobre Perda Da Eficácia

Todo animal que testa positivo para dirofilariose é considerado pelo Centro de Medicina Veterinária (CMV) da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) como ausência de eficácia de um produto preventivo para dirofilariose (LOE – Lack of Efficacy), independente da dose utilizada ou forma de administração. Há muitas razões possíveis para esse teste positivo, incluindo insuficiência da dosagem que deveria ser administrada, falha ao administrar o fármaco na frequência recomendada, falha do próprio animal em ingerir ou reter a dose, e falha na absorção do ingrediente ativo. Há também uma variação biológica entre hospedeiros no metabolismo da droga e resposta imune e a suscetibilidade do parasita ao fármaco. Assim, a causa exata da falha na eficácia pode ser uma tarefa difícil ou quase impossível de ser determinada.

Felizmente a maioria das indagações sobre a perda da eficácia do produto preventivo para dirofilariose são explicadas pela falta de aderência às recomendações dos médicos veterinários pelo cliente, ou entre o proprietário e o animal, e não por falha do produto propriamente dito. É possível que um animal seja infectado por causa de ausência ou atraso na administração de uma única dose do produto, particularmente em áreas com alta endemicidade. Essas áreas normalmente apresentam altas temperaturas na maior parte do ano, uma abundância de água parada, e altas taxas de populações de mosquitos. Estas áreas endêmicas também têm grandes populações de cães infectados e canídeos silvestres como reservatórios da infecção nestes locais. Outra consideração a ser levada em consideração para falha na eficácia, inclui a maior sensibilidade dos testes de antígeno circulantes ao longo do tempo, que resulta na melhora da capacidade de detecção de animais hospedando baixo número de fêmeas adultas.

Fármacos e outras substâncias que inibem as Glicoproteínas-P

Antidepressivos

Fluoxetina
St. John's Wort
Paroxetina

Antibióticos

Eritromicina
Itraconazol
Cetoconazol

Opióides

Metadona
Pentazocina

Drogas cardíacas

Verapamil
Amiodarona
Quinidina
Nicardipina

Immunosuppressores

Ciclosporina
Tacrolimo

Outros

Bromocriptina
Clorpromazina
Tamoxifeno
Suco de Toranja

(Fonte: <http://www.vetmed.wsu.edu/depts-vcpl/drugs.aspx>)

Ao considerar a possibilidade de resistência, tem sido aceito que o polimorfismo genético sempre existiu em populações de *D immitis*, e a existência de alelos de resistência em um gene ou múltiplos genes poderiam levar a uma diminuição ou perda de susceptibilidade à lactonas macrocíclicas (Bourguinat et al, 2011b). O que não se sabe é a frequência destes alelos de resistência, o número de genes envolvidos, e se esses alelos são dominantes ou recessivos em se tratando de expressão fenotípica de resistência. O fenômeno de desenvolvimento de resistência em uma população é muito mais complexo do que simplesmente a presença de alelos de resistência nos indivíduos. Há outros fatores que deve ser considerado como a biologia do parasita, tamanho do refugio (população de hospedeiros não submetidas ao tratamento), vigor dos genótipos resistentes na ausência e presença de lactonas macrocíclicas, o número de animais tratados, e a dosagem do fármaco que foi utilizada. O uso do produto fora de especificações tem sido a causa de seleção de populações de helmintos resistentes (Blagburn et al, 2013). A sobrevivência destas populações de helmintos por várias gerações pode proporcionar o surgimento de subpopulações de helmintos resistentes.

Nos ensaios in vitro foi possível identificar microfilárias menos sensíveis elevadas doses de lactonas macrocíclicas (Blagburn et al, 2010, 2011). Estas microfilárias exibem um alelo do gene da glicoproteína P que difere da população em geral. Posteriormente, ensaios in vitro de inibição da migração das larvas (Larval migration inhibition assays - LMIA) utilizando L3, derivadas deste mesmo isolado, demonstraram não haver diferença significativa na susceptibilidade destes isolados em comparação com prévios isolados sensíveis (Evans, 2011). Isto sugere que o LMIA detecta um fenótipo que não está associada com a resistência, e que os isolados utilizados nestes casos de falha de eficácia não são resistentes, ou outros fatores ainda desconhecidos estão envolvidos.

Vários estudos publicados estudaram a susceptibilidade do isolado MP3 (também conhecido

como cepa¹ MP3) sendo inicialmente coletados no nordeste do Estado da Geórgia, EUA para vários medicamentos preventivos para dirofilariose canina. Um estudo comparou a eficácia de uma simples dose oral de ivermectina e milbemicina, na dose profilática padrão, após a infecção experimental com 50 L3 por animal cepa MP3 em 14 cães de laboratório (Snyder et al, 2011b). Apesar de ter sido utilizado 700 L3s no total, apenas um único nematoide adulto foi recuperado em ambos os grupos tratados. Um segundo estudo comparou a eficácia de uma simples dose oral de ivermectina ou milbemicina ou uma dose tópica de moxidectina ou selamectina, na dose profilática padrão, após uma infecção experimental com 100 L3s por animal em 8 animais (Blagburn et al, 2011). Neste segundo estudo apesar de ter sido utilizado 800 L3s no total, 7 dos 8 cães tinham 23-24 nematoides recuperados por cão nos grupos ivermectina, milbemicina e selamectina. Nenhum nematoide foi recuperado no grupo da moxidectina. Um terceiro estudo utilizando cepas MP3 foi realizado utilizando três doses mensais de milbemicina após a infecção experimental com 40 L3s por animal em 10 cães (Snyder et al, 2011a). Nenhum nematoide foi recuperado nestes animais.

Analisando estes três estudos em conjunto, observamos que o isolado MP3 tinha sensibilidade menor a uma única dose mensal de ivermectina, milbemicina e selamectina, mas apresentava sensibilidade quando três doses mensais e consecutivas de milbemicina ou uma única dose de moxidectina tópica. Um ponto importante foi o aumento de 20 vezes no número de nematoides recuperados quando o número de L3 inoculadas foi duas vezes maior. Isso nos levaria a supor que a carga de infecção poderia estar envolvida com as taxas de falha de eficácia, e que os problemas vistos no Vale do Rio Mississippi (VRM) são de natureza multifatorial. Geneticamente, o isolado de MP3 não exibe o mesmo alelo do gene de P-glicoproteína que foi observado nos isolados de campo do VRM, cuja microfilária tinha suscetibilidade diminuída a lactonas macrocíclicas, sugerindo o envolvimento de múltiplos genes (Bourguinat et al, 2011a).

¹ O termo *cepa* está sendo usado para descrever as populações de nematoides mantidos em laboratórios. Mais adequadamente, estas populações devem ser descritas como *isolados propagados*. Estas populações consistem em nematoides machos e fêmeas, cada qual com composição genética diversa, se reproduzindo e gerando descendentes com carga genética também diversa. Mais adequadamente *cepa* descreve o resultado de populações homogêneas que se reproduzem assexuadamente em laboratório, como as bactérias ou vírus.

Vários estudos in vivo foram relatados, nos quais as microfilárias coletadas de cães infectados que estavam em tratamento profilático (tinham recebido doses microfilaricidas de lactonas macrocíclicas) foram pré-selecionados como resistentes para lactona macrocíclica, dessa forma sendo fonte de alimentação aos mosquitos (Bowman et al, 2013; Kaminsky et al, 2013; Pulaski et al, 2013). As L3 foram então recuperadas destes mosquitos e subsequentemente inoculadas em cães experimentais nos quais se utilizou diversas formas preventivas da dirofilariose. Esses estudos identificaram a presença de subpopulações de *D immitis* resistentes nestes cães. Atualmente cada composto comercializado em sua determinada forma de administração (oral, tópica, e parenteral) não foi totalmente eficaz em pelo menos um dos estudos realizados. Embora esta resistência afete todas as lactonas macrocíclicas, diferenças nos ingredientes ativos, doses, e formulação do produto entre os medicamentos profiláticos disponíveis podem resultar em diferentes frequências na falha de eficácia em diferentes produtos (Blagburn et al, 2013).

Outro possível fator na falha de eficácia é a relação parasita-hospedeiro. O modo de ação exato das lactonas macrocíclicas, em doses de prevenção, não é totalmente conhecido. Um estudo envolvendo *Brugia malayi*, um nematódeo filarídeo que causa filariose linfática em seres humanos, indica que a ivermectina diminui a capacidade do parasita de secretar uma proteína imuno-moduladora da vesícula secretora, expondo a microfilária à resposta imune do hospedeiro (Moreno et al, 2010). Esta descoberta sugere que as lactonas macrocíclicas podem trabalhar em conjunto com o sistema imune do hospedeiro para eliminar a microfilária de *Brugia* sp. Um estudo individualizado, utilizando a microfilárias da *D immitis*, demonstrou a adesão de leucócitos nas microfilárias no sangue total na presença de ivermectina (Vatta et al, 2014). Quando não houve tratamento, não foi observado a referida adesão. Além disso, os pesquisadores não encontraram nenhuma adesão de células as microfilárias, quando havia presença de ivermectina na ausência do soro. Em outros estudos, estas mesmas tendências de adesão celular foram observadas com larvas *D immitis* (Abraham and Grieve, 1990; Abraham et al, 1988). Estes dados levam-nos a crer que a ivermectina, e provavelmente outros produtos derivados de lactonas macrocíclicas, atuam diretamente nas microfilárias e na habilidade destas em inibir o reconhecimento imunitário, expondo-as sua eliminação pelo sistema imune.

Pesquisas continuam em andamento para determinar o motivo da falta de eficácia localizado predominantemente no VRM. Cada novo estudo contribui para a base do conhecimento e aumenta a nossa compreensão, mas também gera novas dúvidas. A complexa biologia do parasita, o efeito das alterações ambientais que afetam as populações de vetores, a dinâmica das populações de hospedeiros (selvagens e domésticos), e até mesmo a dinâmica das interações humanas com animais de estimação também são relevantes. Em face dos muitos fatores variáveis, é fundamental que os médicos veterinários possam garantir que os proprietários entenderam as implicações causadas pela dirofilariose e o risco de infecção por *D immitis* em sua área, e que eles estejam administrando os produtos profiláticos em seus animais durante todo o ano. As lactonas macrocíclicas continuam sendo a melhor e única opção para prevenção de infecções por *D immitis* e os esforços precisam ser intensificados para garantir que o número de cães que recebam tratamento profilático seja aumentado. Diferentes formas de comunicação devem ser implementadas de modo que os proprietários adquiram os produtos e administrem aos seus animais com a frequência indicada.

Hoje, é aceito que casos isolados de resistência de *D immitis* tem sido identificados. Porém, a extensão, e as razões para a resistência ainda não são compreendidos e são controversos. Todos concordam que a administração correta dos produtos é um fator muito importante para o sucesso dos medicamentos preventivos. Há um consenso geral de que a resistência à infecção em cães com carga alta parasitária *D immitis* é preocupante, mas todos os produtos atualmente disponíveis tem eficácia superior a 95%, portanto devem continuar a serem utilizados de acordo com as recomendações dos fabricantes.

EXAME LABORATORIAL - TRIAGEM

O teste anual é de fundamental importância para assegurar que a profilaxia seja alcançada e mantida. Caso a infecção seja diagnosticada, um tratamento mais apropriado pode ser iniciado para e minimizar a patologia e a presença de potencial subpopulações de resistentes.

Melhor momento para obtenção de resultados mais precisos

Atualmente os testes para detecção de antígeno circulante são capazes de detectar proteínas secretadas principalmente pelas fêmeas adultas

de *D immitis* (Courtney and Cornell, 1990), os testes mais úteis de pesquisa de microfilárias concentram as microfilárias circulantes (Teste de filtração modificado de Knott) apresentando maior sensibilidade (Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939). Os testes de detecção de antígeno e microfilária podem ser utilizados 5 e 6 meses após infecção respectivamente. Antigenemia geralmente precede a microfilaremia, porém pode aparecer poucas semanas após. O teste de detecção de antígeno circulante pode nunca ser positivo, ou ser detectado esporadicamente em cães com uma baixa carga parasitária de fêmeas de *D immitis* (Atkins, 2003; McCall, 1992). Além disso, antigenemia pode ser suprimida até cerca de 9 meses pós infecção, nos casos de cães infectados que receberam quimioprofilaxia a base de lactonas macrocíclicas (McCall et al, 2001). Para determinar quando o teste pode tornar-se útil, um período de pré-deteção deve ser adicionado à data da possível infecção. Um intervalo razoável é de 7 meses. Dessa forma não há necessidade ou motivos plausíveis para testar um cão antes a 7 meses de idade na busca de antígenos ou de microfilárias circulantes.

Pesquisa de microfilária e de antígenos circulantes

Para triagem na população de cães assintomáticos ou na verificação de uma suspeita de infecção de *D immitis*, o teste de detecção de antígeno circulante é o método de diagnóstico mais sensível. Sendo este teste atualmente recomendado, em conjunto com a pesquisa de microfilárias circulantes. Isto é especialmente importante se houver uma grande suspeita de dirofilariose ou se o histórico desse animal é desconhecido (por exemplo, cães adotados de abrigos). Já foi observado que em alguns cães infectados com de *D immitis* complexos antígeno-anticorpo pode levar a resultados falso-negativos na detecção de antígenos circulantes. Estes cães podem ser negativos na detecção de antígenos e positivos na pesquisa de microfilárias; um estudo realizado em cães de abrigo no sudeste dos Estados Unidos observou que isso ocorreu a uma taxa de 7,1% (Velasquez et al, 2014). É importante que estes cães sejam identificados e tratados para diminuir o potencial risco na seleção de sub-populações de nematoides resistentes. Também foi possível observar em alguns casos cães infectados em que ambos os testes foram negativos.

Testes de antígenos circulantes

O teste imunoenzimático (ELISA) e ensaios imunocromatográficos estão disponíveis para a

deteção de antígenos circulantes. Cada um destes testes tem sido útil na clínica médica. Os testes atuais para detecção de antígenos circulantes de *D immitis* permite a identificação da maioria das infecções “ocultas” (nematoides adultos presentes, com ausência de microfilárias circulantes) nas quais pode ser observada pelo menos uma fêmea madura, apresentando uma especificidade próximo a 100% (Atkins, 2003; Courtney and Zeng, 2001; Lee et al, 2011). Diferenças na sensibilidade existem principalmente nos casos de baixas cargas parasitárias e/ou baixa antigenemia. Atualmente não há testes capazes de detectar infecções nas quais apenas machos adultos são encontrados.

Para obter resultados confiáveis, e reproduzíveis, os testes de antígenos circulantes devem ser realizados de acordo com as instruções do fabricante. A precisão dos testes no diagnóstico da dirofilariose sob condições de campo é influenciada pela aderência às instruções do fabricante, e pelo armazenamento e manuseio do kit de teste diagnóstico e amostras a serem testadas. Devido a essas condições, os fabricantes vêm simplificando os testes minimizando o número de etapas e automatizando parcialmente o processo. Porém resultados falso-negativos e falso-positivos podem ocorrer. Se o resultado do teste não foi o esperado, o teste deve ser repetido. Se o resultado ainda permanece duvidoso, a confirmação deve ser realizada por um laboratório de referência. Testes de concentração para microfilárias circulantes, radiografia torácica para detectar sinais de dirofilariose, ou visualização ultra-sonográfica de nematoides também podem validar os resultados fracamente positivos obtidos na detecção de antígenos circulantes. Em casos onde ocorre a exposição mínima de cães à infecção por *D immitis*, recomenda-se confirmar todos os testes positivos de detecção de antígeno circulantes nos cães assintomáticos antes de qualquer terapia adulticida.

A intensidade da cor de um resultado positivo do teste de antígeno circulante não pode ser utilizada com segurança para determinar o nível de carga parasitária. A quantidade de antígenos circulantes tem uma relação direta, mas imprecisa com o número de fêmeas maduras de *D immitis* (Courtney, 1987). Uma reação sorológica associada à carga parasitária pode ser visibilizada no teste ELISA, mas o mesmo não ocorre em ensaios imuno-cromatográficos. A utilidade do teste ELISA para avaliar o nível da carga parasitária é

limitado pela interferência de fatores tais como o aumento transitório da antigenemia associada a morte recente de nematoides ou antigenemia baixa decorrente de infecções com fêmeas adultas jovens ou baixa carga parasitária de fêmeas (Grieve and Knight, 1985; Wang, 1998). Portanto, a análise quantitativa dos resultados referente a pesquisa de antígenos circulantes é altamente especulativa e requer correlação com outras informações relevantes. Por exemplo, evidência radiográfica de doença na arterial pulmonar avançada, o que é típico da dirofilariose crônica associada a uma antigenemia baixa ou ausente é consistente com as consequências de uma infecção que tenha sido curada, seja naturalmente ou por tratamento.

Os resultados falso-negativos do teste ocorrem mais frequentemente quando as infecções são leves, por fêmeas imaturas, ou somente nematoides machos estão presentes e/ou as instruções do kit de teste diagnóstico não foram corretamente seguidas. Há também casos documentados de interferência do complexo antígeno-anticorpo na detecção do antígenos circulantes, resultando em testes falso-negativos. Pesquisas demonstraram que o aquecimento do soro pode quebrar estes complexos, resultando uma maior precisão nos resultados dos testes (Velasquez et al, 2014). O aquecimento de amostras de sangue na rotina laboratorial NÃO É RECOMENDADA, sendo este procedimento contrário as recomendações contida nas instruções destes testes o aquecimento da amostra também poderia interferir com os resultados testes sorológicos baseados na detecção de anticorpos para outros agentes infecciosos que utilizam a mesma plataforma. Devido a esta possibilidade de interferência e as outras considerações mencionadas, os resultados dos testes para dirofilariose somente deverão ser registrados como positivos ou ausência de antígeno circulante (No Antigen Detected - NAD) não devendo ser considerados como "negativos". Os resultados da detecção de antígenos circulantes devem ser interpretados com cuidado, levando em consideração outras informações clínicas. Em geral é mais sensato confiar do que de rejeitar os resultados sorológicos positivos de detecção de antígenos circulantes

Pesquisa de microfilárias

Em áreas onde a prevalência da infecção por *D immitis* é alta, (aproximadamente 20%) muitos cães infectados podem ser amicrofilarêmicos, e este

número é ainda maior para cães submetidos ao tratamento preventivo com lactonas macrocíclicas (McCall, 2005). Com isso em mente, a maioria dos cães microfilarêmicos podem ser detectados no exame microscópico de uma gota de sangue fresco, através da visualização das microfilárias ou pelo deslocamento das células sanguíneas no campo microscópico causada pelos movimentos das microfilárias. A presença de uma fase estacionária em vez de um padrão de migração de movimento é indicativo do gênero *Dirofilaria*, quase sempre *D immitis* nos Estados Unidos da América (Rawlings, 1986). Movimentos das microfilárias sob a camada de leucócitos em tubos de micro-hematócrito também podem ser observados. Estes métodos de diagnósticos não apresentam sensibilidade na presença de baixo número de microfilárias (50-100 / mL); no entanto, esses pacientes correm um risco menor de reação grave após a administração de uma microfilaricida e são menos propensos a representar uma ameaça como um reservatório de infecção. Para obter resultados mais precisos a técnicas de concentrações (Técnica Modificada de Knott ou teste de filtração) devem ser utilizadas para determinar a ausência ou presença de microfilárias circulantes (Georgi and Georgi, 1992; Knott, 1939). O teste modificado de Knott continua a ser o método recomendado para observar a morfologia e a mensuração das dimensões dos nematoides proporcionando a diferenciação de *D immitis* de espécies de filarídeos não-patogênicos como *Acanthocheilonema* (anteriormente *Dipetalonema*) *reconditum*.

O teste Modificado de Knott é realizado pela combinação em um tubo de centrifuga de 1,0 mL de sangue colhido em EDTA, com 9,0 mL de formalina a 2%. A homogeneização do o sangue com a formalina através da inversão do tubo várias vezes ocasiona a lise das hemácias. O tubo é então colocado para centrifugar a 1100-1500 rpm durante 5 a 8 minutos, após o que despreza-se o sobrenadante. Uma gota de azul de metileno é adicionado ao sedimento e colocada sobre uma lâmina de vidro e coberto com uma lamínula. A leitura da lâmina é realizada em microscópio com objetiva de 100x para pesquisa de microfilárias. Para observar as características da microfilária, a lamina deve ser examinada com objetiva de 400x. As microfilárias de *D immitis* medem de 295 a 325 microns (μm) de comprimento e apresentam extremidade anterior afilada, enquanto as microfilárias de *Acanthocheilonema* *reconditum* são medem de 250 a 288 μm de comprimento,

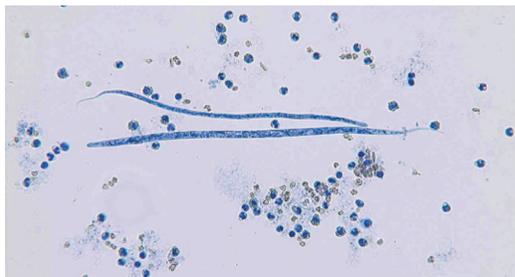


Figura 3. *Acanthocheilonema reconditum* (acima) e *Dirofilaria immitis* (abaixo). Fotografia cedida por Byron Blagburn, PhD.

apresentando extremidade anterior obtusa e posterior em forma de gancho (Figura 3) (Rawlings, 1986).

Todos os cães devem ser testados para confirmar presença ou ausência de microfilárias. A microfilaremia positiva valida os resultados sorológicos, é diagnóstica em cães com complexo antígeno-anticorpo (sem detecção de antígenos circulantes), identificando assim o paciente como um reservatório de infecção, e alerta ao veterinário para contagem alta de microfilárias, que pode ocasionar em uma reação grave após administração de alguns microfilaricidas.

Considerações relativas ao descumprimento das instruções contidas nos produtos utilizados na prevenção da dirofilariose e modificação dos produtos

Nos casos de não cumprimento das instruções relativas aos produtos preventivos para dirofilariose (atraso na dose ou “pular doses”) ou mudança da marca ou tipo medicamento, é importante para determinar o status do cão. O cão deve ter sido testado para pesquisa de antígenos e para microfilárias circulantes antes de iniciar ou alterar o produto utilizado. Um teste positivo indica infecção pré-existente. O cão deve ser sempre re-testado seis meses após (Figura 4). Neste momento seria mais provável que um teste positivo seja devido a uma infecção adquirida antes de iniciar ou retomar a terapia preventiva; no entanto, em casos raros, uma infecção existente pode não ser diagnosticada (resultado falso-negativo, principalmente devido

a infecção por nematoide jovens ou baixa carga parasitária). A detecção de antígenos e microfilárias circulantes deve ser realizada um ano depois da data do primeiro teste seguido de reavaliação anual.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Métodos de exames adicionais são úteis para confirmar o diagnóstico e para avaliar a gravidade da doença.

Radiografia Torácica

A avaliação do estado cardiopulmonar pode ser útil para avaliar o prognóstico do paciente. O exame radiográfico é o método mais objetivo de avaliar a gravidade da doença cardiopulmonar secundária a infecção por *D immitis*. Os sinais típicos (quase patognomônicos) da dirofilariose vascular são dilatação e aspecto tortuoso dos vasos, muitas vezes com obstrução nos ramos periféricos intralobares e interlobulares das artérias pulmonares, particularmente no lobo diafragmático (caudal) (Figura 5). Estes achados são acompanhados por graus variáveis de doença pulmonar parenquimatosa. As alterações mais sutis e precoces nas arteriais pulmonares são encontradas na porção dorsal e caudal do lobo diafragmático. Conforme a gravidade da infecção e cronicidade da doença, os sinais de doença pulmonar arterial são evidenciados nos ramos maiores (Figura 6). Nos casos mais graves, o coração direito pode eventualmente apresentar - se dilatado (Bowman and Atkins, 2009; Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986).

Ecocardiografia

A parede do corpo de nematoides adultos é altamente ecogênica produzindo imagens distintas traços paralelos semelhante-se a “sinais de igual”, sendo possível observar todo parasita. O ecocardiograma pode fornecer evidência definitiva de dirofilariose, bem como permitir a avaliação das consequências patológicas cardíacas da doença (Figura 7). No entanto, não é um método eficiente de fazer o diagnóstico, particularmente em cães infectados baixa carga parasitaria, nos quais os nematoides são localizados nos ramos periféricos das artérias pulmonares. Quando a carga parasitária

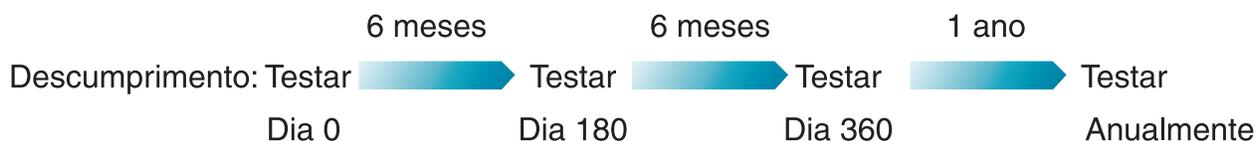


Figura 4. O protocolo de teste quando há falha na dosagem necessita de três testes no primeiro ano, com reavaliações anuais.

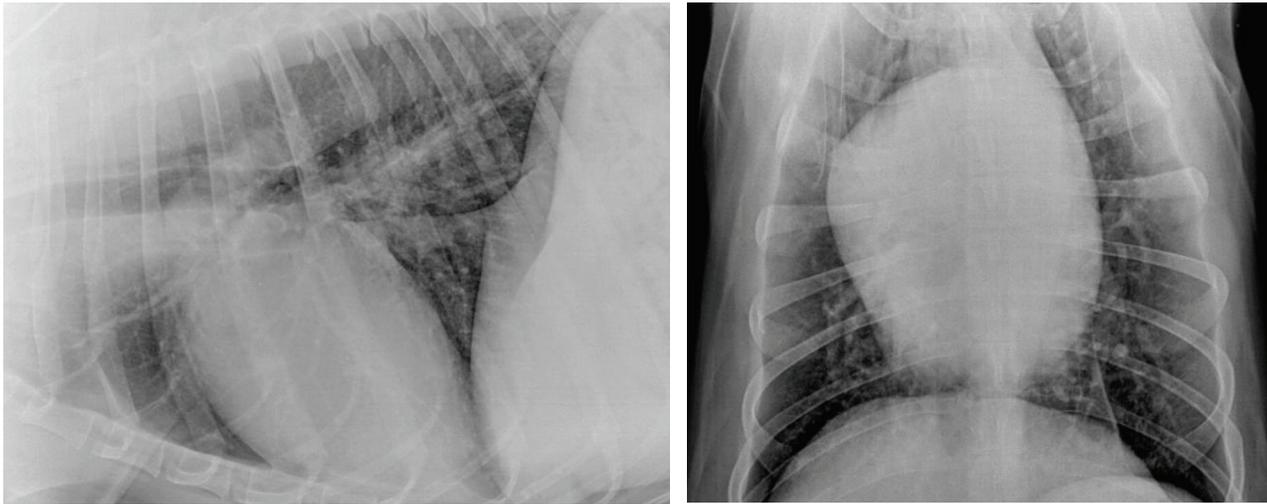


Figura 5. Dirofilariose – Doença moderada. As imagens radiográficas cedidas por C. Thomas Nelson, DVM.

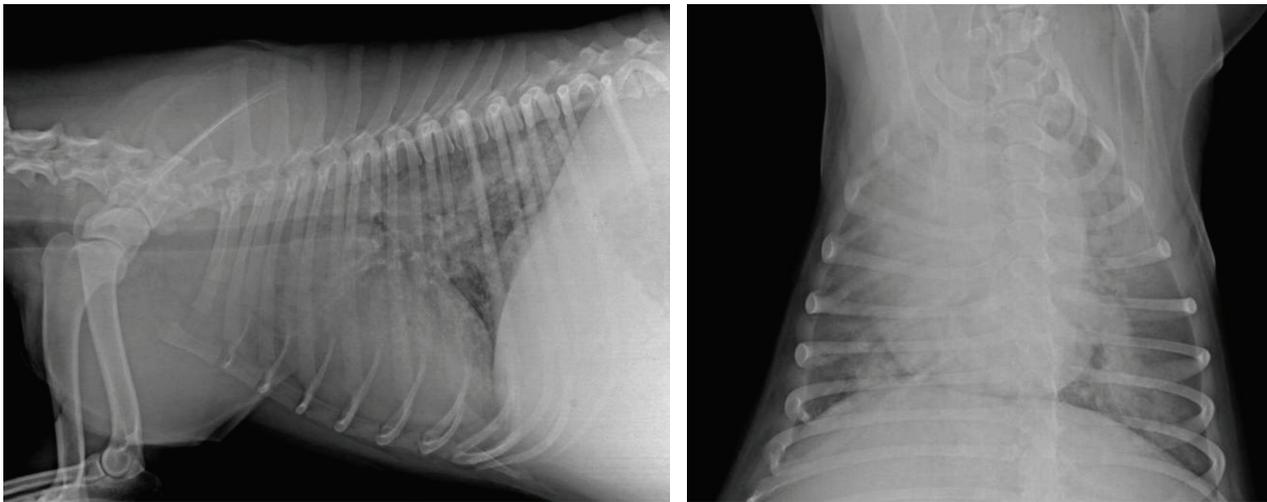


Figura 6. Dirofilariose - Doença grave. As imagens radiográficas foram cortesias de C. Thomas Nelson, DVM.

é alta, é mais provável que os nematoides estejam localizados na artéria pulmonar, nos ramos interlobar proximal direito e esquerdo ou no lado direito do coração, onde eles podem ser visualizados com facilidade. Em cães com hemoglobinúria, a observação dos helmintos no orifício da valva tricúspide fornece diagnóstico preciso da síndrome da veia cava (Badertscher et al, 1988; Moise, 1988; Venco et al, 2001).

AVALIAÇÃO ANTES DA UTILIZAÇÃO DE UM TRATAMENTO ADULTICIDA

A quantidade testes de diagnósticos necessários para avaliação pré-adulticida é dependente da estágio de evolução da doença em cada paciente. Os testes diagnósticos clínicos e laboratoriais só devem ser realizados como exames complementares às informações obtidas a partir do histórico do paciente, exames físicos e pesquisa de antígeno e de microfírias circulantes. É importante observar

que alguns fatores importantes que influenciam a probabilidade da ocorrência de complicações tromboembólicas após o uso de da terapêutica adulticida e o resultado deste tratamento não são facilmente avaliados através dos procedimentos de diagnóstico padrão, incluindo 1) o nível de atividade física do cão, 2) a extensão da doença vascular pulmonar concomitante e 3) a intensidade da infecção (alta ou baixa carga parasitária).

O alto nível de atividades física dos cães representa um dos fatores mais importantes que contribui para a ocorrência de complicações pós-tratamento adulticida (Dillon et al, 1995; Fukami et al, 1998). Desta forma o proprietário deve ser informado sobre a necessidade de limitar a área para a circulação do animal em tratamento. A restrição das atividades físicas é crítica, pois o exercício, excitação e calor excessivo são fatores que aumentam os riscos de complicações pós- tratamento adulticida.

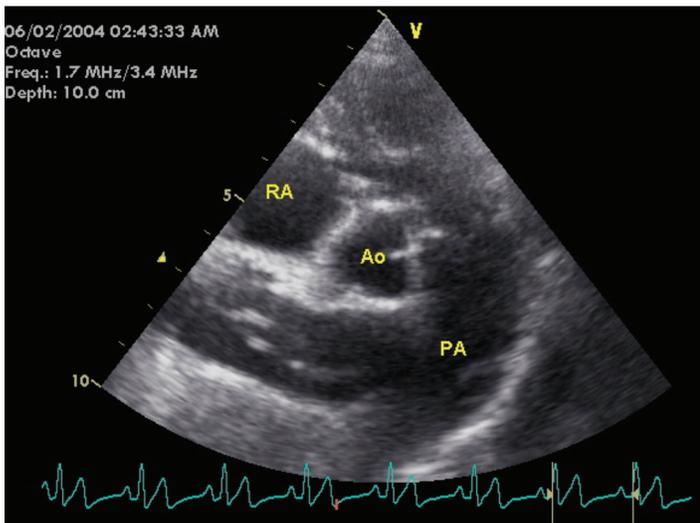


Figura 7. Ecocardiograma. Imagem cedida por Dr. Matthew Miller, DVM.

As radiografias torácicas podem auxiliar no fornecimento de uma avaliação do estado cardiopulmonar do animal e pode ser útil para avaliar a possibilidade de complicações do tratamento com fármacos adulticidas (Calvert and Rawlings, 1988; Rawlings, 1986). Doenças tromboembólicas são comumente observada em cães infectados, que apresentam sinais radiográficos de obstrução na arterial pulmonar grave, especialmente naqueles animais que apresentem sintomas clínicos (Rawlings et al, 1993b). Independentemente dos achados radiográficos, os nematoides adultos devem ser eliminados, não imediatamente, mas todos os pacientes que estejam aptos a tolerar o tratamento adulticida e consequentemente morte dos parasitos.

Quanto maior for o número de nematoides mortos durante um tratamento adulticida, maior será a o processo patológico obstrutivo e inflamatória (Venco et al, 2004). Infelizmente, nenhum teste (ou a combinação de testes) está disponível para determinar com precisão o número de nematoides presentes. Independentemente da carga parasitária ser alta ou baixa, cães infectados podem apresentar-se clinicamente assintomáticos e poucas alterações radiográficas serem visibilizadas. Mesmo com um diagnóstico minucioso, é difícil prever a ocorrência de complicações pós- tratamento adulticida. Deve-se ter sempre em mente que as complicações pós-tratamento adulticida pode ocorrer em qualquer animal infectado, sendo de suma importância o manejo correto dos animais infectados em função de que a presença da presença maciça de *D immitis* ou devido a uma resposta imune individual do animal aos nematoides mortos ou que estão morrendo.

Historicamente, devido a limitações financeiras de alguns proprietários de animais e de alguns abrigos de animais, diversos tratamentos adulticidas obtiveram êxito mesmo sem a utilização de todos os meios de diagnóstico disponíveis. Embora o diagnóstico possa ser uma parte fundamental na detecção do estágio da doença, todas as condutas a serem realizadas deverão levar em consideração o animal e seu proprietário. Nenhum protocolo conjunto foi estabelecido para avaliação pré-tratamento, porém deve-se sempre utilizar o bom senso e analisar a necessidade, o benefício, e a extensão de cada procedimento.

Os nematoides adultos são um grave risco para os nossos pacientes caninos. Quanto mais tempo os parasitos permanecerem nos animais, maior será dano que eles causarão no sistema cardiovascular, aumentando o risco de doenças secundárias e até de morte. Embora não seja ideal, tratar sem a utilização de todos os testes adicionais é melhor do que não realizar o tratamento em animais infectados.

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO

Tratar a infecção por dirofilariose em pacientes assintomáticos ou em pacientes que exibem sinais clínicos leves normalmente não causa maiores problemas se houver um controle das atividades físicas deste paciente. Em pacientes que apresentam um grau de infecção moderado a grave (Tabela 1) o tratamento tem um nível de dificuldade maior.

O objetivo do tratamento da dirofilariose é melhorar as condições clínicas do animal e eliminar todos os estágios da dirofilariose (microfilárias e os estágios larvais) com o mínimo de complicações possíveis. Cães que apresentam sinais clínicos significativos da dirofilariose o tratamento não deve ser iniciado até que os sinais clínicos sejam estabilizados. Para isso talvez seja necessário a utilização de glicocorticoesteroides, diuréticos, vaso-dilatadores, agentes inotrópicos positivos e fluidoterapia.

É necessário um entendimento da relação parasito-hospedeiro para que haja um controle efetivo de todos os casos. Como esperado, o numero de vermes tem um efeito direto na severidade da infecção, porém o nível de atividade tem importância igual, senão superior ao número de parasitas. Estudos controle demonstram que cães infectados por transplante cirúrgico com 50 vermes e que eram privados de exercícios demoraram mais para apresentarem sinais clínicos e desenvolveram menos lesões vasculares do que cães que tinham

Tabela 1. Sumário de sinais clínicos da dirofilariose canina.

Leve	Assintomático ou apresenta tosse
Moderado	Tosse, intolerância ao exercício, presença de sons anormais nos pulmões
Severa	Tosse, intolerância ao exercício, dispnéia, sons anormais no coração e nos pulmões, hepatomegalia, síncope (perda temporária da consciência devido a diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro), ascites (acúmulo de fluido na cavidade abdominal), morte
Síndrome da veia cava	Aparecimento súbito de letargia e fraqueza, acompanhado de hemoglobulinemia e hemoglobinúria

sido infectados com apenas 14 vermes, porém tinham acesso ao exercício (Dillon et al, 1995). Isso também foi evidenciado nos casos de infecção natural onde não houve correlação entre o número de vermes infectantes e as lesões pulmonares. Isso indica que a relação parasito-hospedeiro tem um papel fundamental no desenvolvimento da doença (Calvert, 1986). Um estudo subsequente encontrou resultados semelhantes quando os cães eram tratados a base de melarsomina (Fukami et al, 1998).

As dirofilárias adultas vivas podem causar endoarterites e hipertrofia muscular das paredes arteriolares, especialmente nas artérias pulmonares caudais, mas as dirofilas que estão morrendo ou estão mortas causam uma parte significativa das patologias que podem ser visualizadas nos animais que apresentam doença clínica. A morte dos vermes, seja por causa espontânea ou devido a um tratamento com adulticida causa decomposição e fragmentos desses vermes migram para arteríolas distais dos pulmões e para os seios capilares, no lobo caudal do pulmão, diminuindo o fluxo sanguíneo. Esses fragmentos causam inflamações e agregação plaquetária, o que pode resultar em tromboembolismo. Nos períodos que há um aumento de atividade física, o aumento do fluxo sanguíneo para vasos que estão obstruídos pode causar uma ruptura e uma fibrose subsequentemente desses vasos (Case et al, 1995; Dillon et al, 1995; Hoskins et al, 1985; Rawlings et al, 1993a). Isso pode acarretar em um aumento de resistência pulmonar e possivelmente insuficiência cardíaca direita, demonstrando a correlação direta entre severidade da doença e atividades físicas.

TERAPIA ADULTICIDA

Dicloridrato de melarsomina

Melarsomina, administrada através de injeção

intramuscular profunda na musculatura epaxial lombar, (entre L3, L5), é a única droga adulticida aprovado pela FDA. Um leve edema e uma dor breve no local da injeção pode ser observado por poucos dias após a aplicação do produto, podendo ser minimizado quando a aplicação desse injetável é realizada no local exato da musculatura epaxial com uma agulha nova e de tamanho adequado de acordo com o porte do cão e sua condição corporal, seguindo rigorosamente as instruções do fabricante. Restrição do exercício durante o período de recuperação é **ESSENCIAL** para minimizar as complicações cardiopulmonares (Ver a parte de Tromboembolismo Pulmonar).

A melarsomina não tinha sido demonstrado em ter atividade contra nematoides com menos de 4 meses de idade (Dzimianski et al, 1989, 1990); porém, em dados ainda não publicados recentes, sugerem que melarsomina pode ter maior eficácia contra vermes jovens do que se acreditava anteriormente (McCall et al, 2010). O protocolo de injeção baseia-se na aplicação de duas doses de melarsomina (ou seja, duas aplicações de 2,5 mg/kg em um intervalo de 24 horas) de acordo com a bula do produto para o tratamento de dirofilariose da classe 1 e 2, com mortalidade de cerca de 90% dos parasitos adultos. O protocolo alternativo de três doses (uma aplicação de 2,5 mg/kg e, após um mês, duas aplicações da mesma dose com um intervalo de 24 horas) é indicado para o tratamento de dirofilariose de classe 3 eliminando 98% dos nematoides adultos (Keister et al, 1992; Vezzoni et al, 1992). Estes valores de eficácia refletem a porcentagem de helmintos mortos em grupos de cães e não o percentual de animais nos quais a infecção por *D immitis* foi completamente eliminada, os quais, são consideravelmente mais baixos do que estes valores. O protocolo de três doses tem a vantagem adicional de ter as taxas de

complicação diminuída e aumento da eficácia, com vários nematoides adultos mortos com a primeira injeção de melarsomina e a maioria, se não todos, dos parasitos restantes são mortos com as segunda e terceira injeções.

Vale salientar que, basear o protocolo de tratamento na classe da doença e a utilização do protocolo de duas doses não foi capaz de assegurar o sucesso do tratamento de forma adequada. Por conseguinte, independentemente da gravidade da doença (com a exceção no caso da síndrome da veia cava), o protocolo de três doses é o recomendado pela Sociedade Americana de Dirofilariose devido ao aumento da segurança e sua eficácia.

Tromboembolismo Pulmonar

O tromboembolismo pulmonar é uma consequência inevitável da terapia adulticida bem sucedida e pode ser grave se a carga parasitária é alta e a doença pulmonar arterial for severa. Se os sinais de embolia (febre baixa, tosse, hemoptise, exacerbação de insuficiência cardíaca direita) se desenvolverem, serão geralmente evidentes dentro de 7 a 10 dias, porém as vezes podem aparecer com quatro semanas após o término da administração adulticida (Hirano et al, 1992). Casos de embolia leve em áreas relativamente normais do pulmão podem ser clinicamente inaparentes. Um fator crucial na redução do risco de complicações tromboembólicas é a restrição do exercício físico por completo nesse paciente.

TERAPIA COADJUVANTE

Esteróides

A administração de pequenas doses de anti-inflamatórios glicocorticóides ajudam a controlar os sinais clínicos do tromboembolismo pulmonar (Atwell and Tarish, 1995). Pesquisas realizadas demonstram o decréscimo na eficácia do tiacetarsamida sódica quando é aplicada conjuntamente com glicocorticóides (Rawlings et al, 1984) porém nenhuma redução da eficácia foi observada quando a melarsomina foi usada em conjunto com prednisona (Dzimianski et al, 2010). Em áreas de alta endemicidade, onde os animais são mais propensos a ter uma alta carga parasitária os glicocorticóides, como a prednisona podem ser utilizados. Prednisona é rotineiramente usada em doses de 0,5 mg/kg duas vezes por dia (BID) durante a primeira semana e 0,5 mg/kg uma vez por dia (SID) para a segunda semana, seguido por 0,5 mg/kg em dias alternados (EOD) por 1 ou 2 semanas

AINEs / Aspirina

O uso empírico de aspirina por seu efeito antitrombótico ou para reduzir arterite pulmonar não é recomendado para cães infectados com dirofilariose (Knight, 1995). Não há estudos que comprovem sua eficácia, e sim estudos que sugerem que a aspirina é contra-indicada em casos de dirofilariose.

Doxiciclina

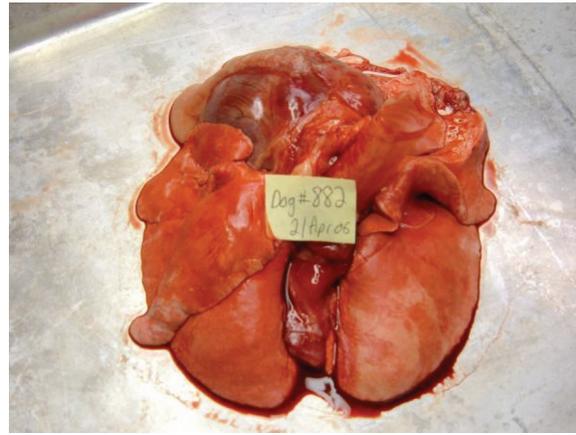
Muitos filarídeos, incluindo a *Dirofilaria immitis*, abrigam bactérias intracelular obrigatórias, gram-negativas, endo-simbióticas pertencentes ao gênero *Wolbachia* (*Rickettsiales*) (Kozek, 2005; Taylor et al, 2005). A doxiciclina reduz o numero de *Wolbachia* em todas as etapas das dirofilárias (McCall et al, 2011). Estudos em cães com dirofilariose experimental, demonstram que a administração de doxiciclina durante o primeiro ou segundo mês após infecção experimental por dirofilárias foi letal para larvas de terceiro e quarto estágio. Além disso, em cães com infecções com parasitos adultos, ocorre a supressão da microfilaríemia gradual após a administração da doxiciclina (Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a). Microfilarias provenientes de cães tratados com doxiciclina ingeridas por mosquitos desenvolveram-se até larvas do terceiro estágio, de aparência e motilidade normal, porém estas larvas não foram capazes de se desenvolver em nematoides adultos, reduzindo assim o risco de seleção de sub-populações resistentes (McCall et al, 2008a, 2014b).

A bactéria *Wolbachia* também têm sido implicada como um componente na patogênese das doenças causadas por filarídeos, possivelmente devido aos seus metabolitos (Bouchery et al, 2013; Kramer et al, 2005). Estudos recentes têm demonstrado que uma proteína de superfície importante de *Wolbachia* (WSP) induz uma resposta de IgG em hospedeiros infectados por *D immitis* (Kramer et al, 2005). Existe a hipótese que a *Wolbachia* pode contribuir para o processo inflamatório pulmonar e renal através da proteína de superfície WSP. Estudos têm mostrado que os cães, infectados com *D immitis* experimentalmente pré-tratados com ivermectina e doxiciclina antes de receber a terapêutica a base de melarsomina apresentavam menor patologia pulmonar associada com a morte dos nematoides (Figura 8) (Kramer et al, 2011; McCall et al, 2008a).

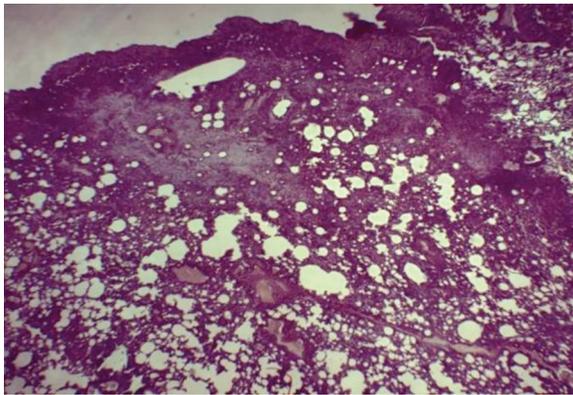
Quando incorporada ao protocolo de tratamento da dirofilariose, a doxiciclina deve ser dada antes da administração de melarsomina para que a



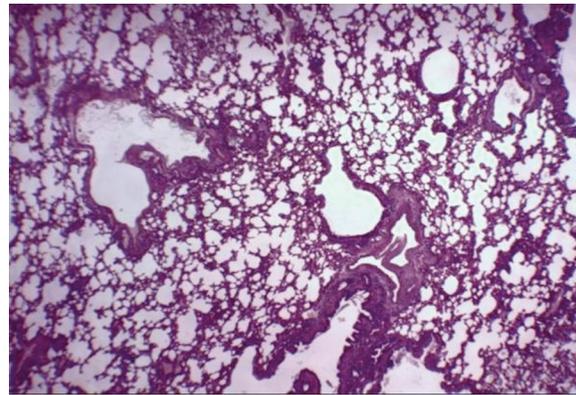
Apenas Melarsomina



Ivermectina / Doxiciclina / Melarsomina



Apenas Melarsomina



Ivermectina / Doxiciclina / Melarsomina

Figura 8. Patologia pulmonar associada com a morte de *D immitis* em cães infectados experimentalmente e pré-tratados com ivermectina e doxiciclina antes da aplicação de melarsomina. Fotografias foram cedidas de John McCall, PhD e Laura Kramer, DVM, PhD.

Wolbachia e seus metabólitos sejam reduzidas ou estejam ausentes quando os nematoides morrerem e fragmentarem-s. A doxiciclina é administrado a 10 mg/kg BID durante 4 semanas. A doxiciclina mostrou uma eficácia de mais de 95% na eliminação de bactérias do gênero *Wolbachia* no nematóide filarídeo *Wuchereria bancrofti*, resultando em amicrofilaremia durante 12 meses (Hoerauf et al, 2003). Estes dados sugerem a ausência de *Wolbachia* ou pelo menos um baixo número destas bactérias, pois as *Wolbachias* são necessárias para embriogênese nos filarídeos. Em *D immitis* (adultos e microfírias) dados de pesquisa sugerem que o número *Wolbachia* é reduzindo e permanece baixo por pelo menos 12 meses após a administração de doxiciclina (Rossi et al, 2010).

Foi demonstrado que a minociclina é altamente eficaz na eliminação de *Wolbachia* de *Onchocerca gutturosa* (Townson et al, 2006). Não há estudos publicados em *D immitis*, mas dados farmacológicos e relatórios anedóticos sugerem que esta é uma alternativa viável se a doxiciclina não estiver

disponível. A dose utilizada é a mesma que para a doxiciclina.

Lactonas macrocíclicas

É bem provável que cães positivos para dirofilariose possuam nematoides com idade variando de 1 mês até 7 anos. A ineficácia da melarsomina contra parasitos adultos pode ser um problema para o êxito da eliminação da carga parasitária total. A diferença de sensibilidade entre as lactonas macrocíclicas e melarsomina é demonstrado na Figura 9.

A o período de não-suscetibilidade ao tratamento pode ser minimizado através da administração de uma lactona macrocíclica por 2 meses antes da administração de melarsomina. Isto irá prevenir novas infecções, eliminando larvas suscetíveis existentes, e permitirá que os nematoides jovens (2 e 4 meses de idade) se tornem adultos de modo que eles fiquem suscetíveis a melarsomina. Redução deste gap na suscetibilidade também pode ser potencializado com o uso concomitante de doxiciclina por 30 dias, pois isso irá eliminar todas

as larvas em desenvolvimento durante os primeiros 60 dias de infecção.

Lactonas macrocíclicas administradas como microfilaricida podem causar um rápido decréscimo no número de microfírias circulantes e deve ser usado com precaução em cães com elevado número de microfírias. O pré-tratamento com anti-histamínicos e glicocorticóides irá minimizar as reações adversas. Moxidectina tópica foi recentemente aprovada pelo FDA para uso em cães positivos para dirofilariose para eliminar as microfírias. Nenhuma reação adversa devido ao elevado número de microfírias circulantes foi observada nos estudos de laboratório ou de campo conduzidos para a aprovação deste produto (McCall et al, 2014).

Lactonas macrocíclicas / Doxiciclina

A utilização conjunta de algumas lactonas macrocíclicas com a doxiciclina causa a supressão individual da embriogênese e fragiliza os nematoides adultos. Como mencionado anteriormente, a doxiciclina reduz os níveis de *Wolbachia* em todos os estágios evolutivos de *D immitis*. Estudos têm demonstrado que a administração de doxiciclina em combinação com ivermectina fornece atividade adulticida mais rápida do que a ivermectina sozinha, assim como o uso deles combinadas reduz de forma mais eficaz o número *Wolbachia*, do que so a administração da doxiciclina (Bazzocchi et al, 2008). Relatos informais sobre outras lactonas macrocíclicas com propriedades adulticidas sugerem resultados semelhantes, mas ainda não há estudos confirmatórios publicados.

Nos casos em que a terapia a base de melarsomina não é possível ou é contra-indicada, a utilização de um produto preventivo mensal (a base de lactonas macrocíclicas) juntamente com a doxiciclina a 10 mg/kg, BID, durante um período de 4 semanas pode ser considerado eficaz. O teste de antígenos circulantes deve ser realizada a cada seis meses e o cão só é considerado negativo quando dois ou mais testes de antígenos seguidos forem negativos. Se o cão continua positivo após um ano, a terapia de doxiciclina deve ser repetida. Exercício físico deve ser rigorosamente restrito durante todo o tratamento.

PROTOCOLO DE TRATAMENTO RECOMENDADO PELA SOCIEDADE AMERICANA DE DIROFILARIOSE (AHS)

A AHS recomenda uma abordagem multimodal para o tratamento de vermes com base nas informações apresentadas acima e representada no protocolo delineado na Tabela 2.

Um estudo retrospectivo de casos clínicos comparando o protocolo listado na Tabela 2 com um protocolo semelhante sem doxiciclina mostrou uma diminuição das complicações respiratórias e as taxas de mortalidade quando a doxiciclina foi incluída (Nelson and Sellers, 2013).

EXTRAÇÃO CIRÚRGICA DE NEMATOIDES ADULTOS Síndrome da veia cava (Hemoglobinúria causada por *D immitis*)

A síndrome da veia cava se desenvolve de forma aguda em alguns cães infectados por grande número de dirofilárias adultas, pois os nematoides

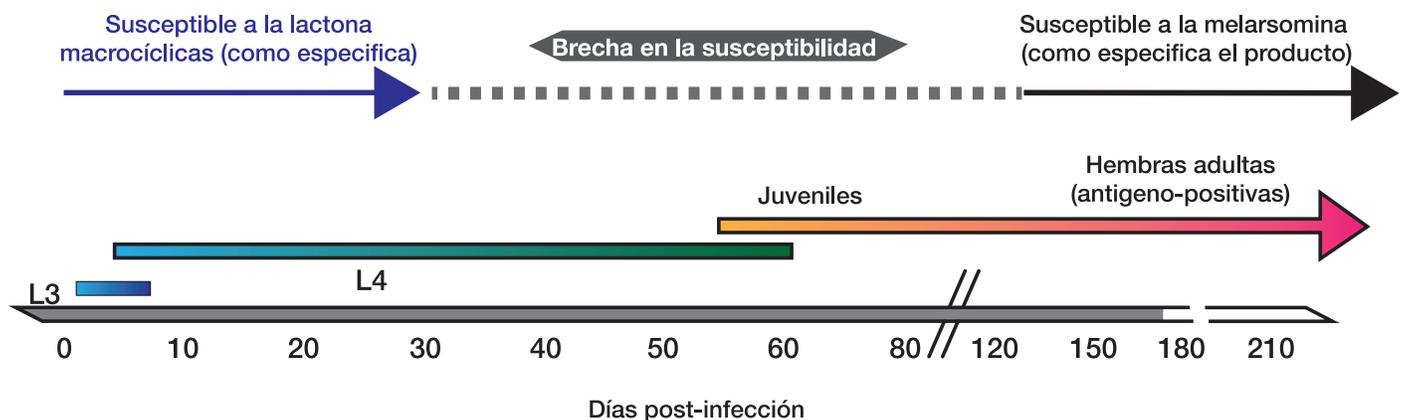


Figura 9. Cronologia do desenvolvimento *D immitis*, mostrando períodos de susceptibilidade a lactonas macrocíclicas e melarsomina. A linha a tracejada representa o “período de não-susceptibilidade ao tratamento”, quando *D immitis* não é considerada suscetível a qualquer dos tratamentos. Figura da Merial Limited, Duluth, GA. © 2008. Todos os direitos reservados.

Tabela 2. Protocolo recomendado pela AHS

Dia	Tratamento
Dia 0	<p>Cão diagnosticado positivo para dirofilariose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positivo no teste de antígeno(Ag) e teste de microfilaria(Mf) circulantes • Se não foi observada presença de microfilaria circulante, repetir o teste de antígeno (Ag) circulante, com diferente teste diagnóstico <p>Restrição aos exercícios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quanto mais severos os sintomas, maior a restrição <p>Se o cão for sintomático:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estabilizar a doença com a terapia e cuidados adequados • Prednisona pode ser prescrita na dose de 0.5 mg/kg BID na primeira semana, 0.5 mg/kg SID na segunda semana, 0.5 mg/kg EOD na terceira e quarta semanas
Dia 1	<p>Administrar terapêutica preventiva (lactona macrocíclica)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se forem detectadas microfilarias circulantes, instituir um pré-tratamento com antihistaminico e glicocorticoesteriode, se já não tiver aplicado prednisona, para reduzir o risco de anafilaxia • Observar por pelo menos 8 horas para verificar se há reação adversa
Dia 1-28	<p>Administrar doxiciclina 10 mg/kg BID por 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduz a patologia associada aos nematoides mortos • Interrompe a transmissão da dirofilariose
Dia 30	<p>Administrar terapêutica preventiva (lactona macrocíclica)</p>
Dia 60	<p>Administrar terapêutica preventiva (lactona macrocíclica)</p> <p>Primeira aplicação de melarsomina 2.5 mg/kg (IM)</p> <p>Prescrever prednisona 0.5 mg/kg BID na primeira semana, 0.5 mg/kg SID na segunda semana, 0.5 mg/kg EOD na terceira e quarta semanas.</p> <p>Diminuir o nível de atividade física ainda mais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Restringir o espaço do animal ou, quando no quintal, utilizar a coleira para evitar exercícios
Dia 90	<p>Administrar terapêutica preventiva (lactona macrocíclica)</p> <p>Segunda aplicação de melarsomina 2.5 mg/kg (IM)</p>
Dia 91	<p>Terceira aplicação de melarsomina 2.5 mg/kg (IM)</p> <p>Prescrever prednisona 0.5 mg/kg BID na primeira semana, 0.5 mg/kg SID na segunda semana, 0.5 mg/kg EOD na terceira e quarta semanas</p> <p>Continuar a restrição de exercícios físicos por mais 6-8 semanas após a injeção de melarsomina</p>
Dia 120	<p>Pesquisa de microfilarias circulantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se positivo, tratamento com microfilaricida e refazer o teste após 4 semanas • Estabelecer prevenção contra dirofilariose durante o ano todo.
Dia 271	<p>Teste de antígeno (Ag) circulante seis meses após o fim do tratamento e teste para microfíliarias.</p>

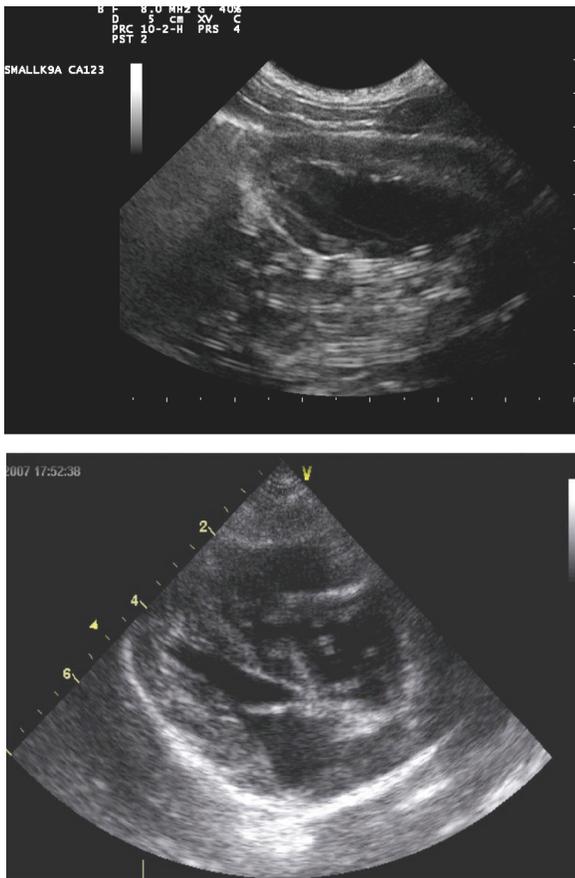


Figura 10: Síndrome da veia cava. Imagem ecocardiogramas edidos por Stephen Jones, DVM (*primeira*) e Matthew Miller, DVM (*segunda*).

podem obstruir parcialmente o fluxo de sangue através da válvula tricúspide e também podem interferir no fechamento dessa válvula. Congestão passiva grave no fígado, sopro sistólico grosseiro de regurgitação da tricúspide, e pulso jugular são características da síndrome. O diagnóstico baseia-se no início súbito de letargia grave, dispneia, mucosas pálidas, e fraqueza acompanhada de, hemoglobionemia e hemoglobinúria (Atwell and Buoro, 1988; Kitagawa et al, 1986; Venco, 1993). A síndrome da veia cava pode ser confirmada pela visualização ecocardiográfica dos parasitos adultos dentro do orifício da válvula tricúspide e veia cava caudal (Figura 10) (Atkins et al, 1988). Caso não haja intervenção cirúrgica em cerca de dois dias, pode ser fatal.

A remoção cirúrgica dos parasitos adultos do átrio direito e da valva tricúspide direita pode ser realizada através de leve sedação (pode não ser necessário), anestesia local, e requer pinças flexíveis (pinça jacaré longa) ou uma pinça de resgate introduzido preferencialmente através da veia jugular externa (Yoon et al, 2013). Com orientação

fluoroscópica se disponível, o instrumento deve continuar a ser passado até não poder mais remover os helmintos (Figura 11) (Ishihara et al, 1988; Jackson et al, 1977). Imediatamente após uma operação bem-sucedida, o murmúrio cardíaco deve ser amenizado ou desaparecer e dentro de 12 a 24 horas a hemoglobinúria deve também desaparecer. Fluidoterapia pode ser necessária em cães em estado crítico, hipovolêmicos, para restaurar a hemodinâmica e a sua função renal. Dentro de poucas semanas após a recuperação de uma cirurgia, o tratamento adulticida é recomendado para eliminar quaisquer parasitos restantes, especialmente se ainda houver carga parasitária visível na ecocardiografia.

Infecção na Arterial Pulmonar

Os principais ramos das artérias pulmonares lobares podem ser acessados com pinças jacaré flexíveis guiadas com auxílio de um fluoroscópio. A mortalidade intra-operatória com esta técnica é muito baixa. Em geral a sobrevida e a taxa de recuperação de cães com alto risco de tromboembolismo pulmonar é significativamente maior com a remoção física do maior número possível de parasitas antes do início da terapia adulticida (Morini et al, 1998). Quando houver disponibilidade, esse procedimento cirúrgico deve ser o procedimento de escolha para os cães que estiverem com alta carga parasitária e para os pacientes de alto risco. Antes de eleger este método de tratamento, deve ser realizado o ecocardiograma, para visualizar o coração direito e a arteria pulmonar direita, determinando assim o número de nematoides adultos e a localização dos mesmos.

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Administração a longo prazo de Lactonas macrocíclicas

Métodos que causam mortalidade lenta dos nematoides através do uso contínuo de qualquer lactona macrocíclica NÃO SÃO RECOMENDADOS. Embora eficazes na redução do tempo de vida de dos nematoides jovens e adultos, parece que os parasitos mais velhos são menos suscetíveis, levando mais tempo para que sua morte ocorra. Sendo assim tem sido demonstrado que após a administração contínua, de lactonas macrocíclicas, a eliminação de 95% dos nematoides adultos leva mais de 2 anos, não existindo dados sobre a restrição ao exercício físico necessário para os cães durante esse tempo (McCall et al, 2001). Ao longo desse período, a infecção persistiria e patologia



Figura 11. Remoção cirúrgica da *Dirofilaria immitis*. Foto cortesia de C. Thomas Nelson, DVM

deve continuar a progredir (Rawlings et al, 2001). Outra preocupação importante na utilização de lactonas macrocíclicas em monoterapia de cães infectados com *D immitis* é a seleção de sub-populações de vermes resistentes (Bowman, 2012; Geary et al, 2011).

Fitoterapia

Não há terapias “naturais” que previnam ou tratem com segurança e de forma eficaz a dirofilariose canina.

GARANTIA DA EFICÁCIA DE ADULTICIDA

A melhora clínica do paciente é possível sem eliminar por completo os parasitos adultos. Nematoides que sobrevivem tratamento por adulticida são invariavelmente fêmeas. A maioria dos cães microfilarêmicos com nematoides fêmeas sobreviventes do tratamento adulticida, passam a ter infecção oculta (sem microfíliarias) dentro de 6 a 9 meses, com ou sem tratamento de microfilaricida, principalmente aqueles que foram tratados com doxiciclina e receberam tratamento preventivo a base com lactonas macrocíclicas durante e depois da terapia por adulticida (Grandi et al, 2010; McTier et al, 1994). Conseqüentemente, uma melhora clínica e desaparecimento das microfíliarias circulantes no sangue não garantem um efeito adulticida completo. A recorrência da microfilaremia após 6 meses pode ser devido à incompleta ação adulticida, a evolução de formas imaturas, se a medicação profilática não foi dada durante o tratamento adulticida, ou uma nova infecção devido a um lapso na quimioprofilaxia.

A pesquisa de antígeno circulante é o método mais confiável para confirmar a eficácia da terapêutica adulticida. Se todas as fêmeas adultas de *D immitis* forem eliminadas, o antígeno circulante deve tornar-se indetectável 6 meses após o tratamento (Maxwell et al, 2014; McTier et al, 1994). No entanto o resultado deste teste por si só não garante que o cão não esteja infectado por *D immitis*, visto que podem ser encontradas larvas ou nematoides jovens podem estar presentes no cão porém produzindo uma quantidade insuficiente de antígeno resultando assim um resultado de um falso-negativo. Isto é especialmente crítico quando não houve administração de lactona macrocíclica antes ou simultaneamente com a terapia adulticida. Se um cão positivo para dirofilariose é imediatamente tratado com adulticida e uma lactona macrocíclica não é administrada em até 3 a 4 semanas após a última dose de adulticida, o cão deve apresentar resultado negativo no teste de antígeno circulante por 7 meses após a dose inicial de lactona macrocíclica antes de ser considerado livre de helmintos adultos. Considerando-se que os parasitos adultos podem continuar a morrer durante mais de um mês após a administração da terapêutica adulticida, em casos de cães que ainda apresentam antígeno circulante em qualquer momento antes de 6 meses após o tratamento deve-se aguardar mais tempo para que esse antígeno seja removido antes de iniciar um novo tratamento.

ELIMINAÇÃO DE MICROFILÁRIAS

Lactonas macrocíclicas administradas como microfilaricida podem causar uma rápida diminuição do número de microfíliarias e devem ser usada com precaução em cães com um alto número de microfíliarias.

O tratamento prévio com anti-histamínicos e glicocorticósteroides é aconselhável devido ao alto número de microfilárias, com objetivo de minimizar as reações adversas (Bowman and Atkins, 2009). Moxidectina tópica foi aprovada pelo FDA como tratamento microfilaricida (McCall et al, 2014). Nenhum efeito colateral devido a alta contagem de microfilárias foi observado nos estudos de laboratório ou de campo conduzidos para a aprovação deste produto.

Historicamente, o tratamento de microfilaricida era realizado com cerca de 3 semanas a um mês após a terapia após tratamento adulticida, para eliminação das microfilarias (McCall et al, 2008b). Porém diversos tratamentos semanais eram muitas vezes necessários para eliminar completamente a microfilária circulante (Bazzocchi et al, 2008; McCall et al, 2008a). Protocolos atuais utilizando doxiciclina em combinação com doses preventivas de lactonas macrocíclicas demonstram que não há necessidade da utilização da terapêutica microfilaricida após este tratamento. A administração de uma lactona macrocíclica deve sempre começar assim que o diagnóstico da dirofilariose for realizado. Como descrito anteriormente, a inclusão da doxiciclina no protocolo de tratamento acelera a eliminação da microfilária.

REFERÊNCIAS

- Abraham D, Grieve RB. Genetic control of murine immune responses to larval *Dirofilaria immitis*. *J Parasitol*. 1990;76:523-528.
- Abraham D, Grieve RB, Mika-Grieve M. *Dirofilaria immitis*: surface properties of third- and fourth-stage larvae. *Exp Parasitol*. 1988;65:157-167.
- Atkins CE. Comparison of results of three commercial heartworm antigen test kits in dogs with low heartworm burdens. *J Am Vet Med Assoc*. 2003;222:1221-1223.
- Atkins CE, Keene BW, McGuirk SM. Pathophysiologic mechanism of cardiac dysfunction in experimentally induced heartworm caval syndrome in dogs: an echocardiographic study. *Am J Vet Res*. 1988;49:403-410.
- Atwell RB, Buoro IJB. Caval syndrome. In Boreman PFL, Atwell RB (eds): *Dirofilariasis*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988, pp 191-203.
- Badertscher RR, Losonsky JM, Paul AJ, Kneller SK. Two-dimensional echocardiography for diagnosis of dirofilariasis in nine dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1988;193:843-846.
- Bazzocchi C, Mortarino M, Grandi G, et al. Combined ivermectin and doxycycline treatment has microfilaricidal and adulticidal activity against *Dirofilaria immitis* in experimentally infected dogs. *Int J Parasitol*. 2008;38:1401-1410.
- Benedict MQ, Levine RS, Hawley WA, Lounibos LP. Spread of the tiger: global risk of invasion by the mosquito *Aedes albopictus*. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007;7:76-85.

Quando eliminação da microfilária acontece durante o tratamento quimioprofilático, a pesquisa de microfilárias circulantes deve ser realizada em cães submetidos a terapêutica adulticida 6 meses após o tratamento, ao mesmo tempo que a pesquisa de antígeno circulante. Controlar a disseminação da dirofilariose implica na diminuição de cães microfilarêmicos na população, e os benefícios prevenção da dirofilariose já foram citados anteriormente (ver quimioprofilaxia da dirofilariose).

CIRURGIAS ELETIVAS EM CÃES COM DIROFILARIOSE

Os veterinários são frequentemente confrontados com a decisão de realizar certos procedimentos eletivos, como uma castração, em cães com dirofilariose. Um estudo mostrou que não houve nenhum aumento de complicações peri-operatórias nestes animais sem sinais clínicos ou com discretos sinais clínicos (Peterson et al, 2014). Procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser evitados em cães que exibem sintomas de doença mais avançada e o tratamento utilizando o protocolo 2 deve ser iniciado. A cirurgia pode então ser realizada 6 meses após o tratamento de adulticida, se o cão apresentar cura clínica e parasitológica.

- Blagburn BL, Bowles J, Loechel R, et al. Evidence of genetic selection following treatment of a heartworm-infected, microfilaremic dog with increasing dosages of ivermectin. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013, p 64.
- Blagburn BL, Dillon AR, Arther RG, et al. Comparative efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the MP3 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol*. 2011;176:189-194.
- Blagburn BL, Dillon R, Prichard, R, et al. Characterization of heartworm prevention failures in the central United States. In *Proceedings of the 13th Triennial Heartworm Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010, p 27.
- Bouchery T, Lefoulon E, Karadjian G, et al. The symbiotic role of *Wolbachia* in Onchocercidae and its impact on filariasis. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19:131-140.
- Bourguinat C, Keller K, Bhan A, et al. Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the AAVP 56th Annual Meeting*, St. Louis, MO, 2011a, p 108.
- Bourguinat C, Keller K, Prichard RK, Geary TG. Genetic polymorphism in *Dirofilaria immitis*. *Vet Parasitol*. 2011b;176:368-373.
- Bowman DD. Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. *Parasites Vectors*. 2012;5:138.
- Bowman DD, Atkins CE. Heartworm biology, treatment, and control. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2009;39:1127-1158.
- Bowman DD, Lee ACY, Harrington LC, et al. Testing the efficacy of an injectable moxidectin formulation (ProHeart® 6) against a field isolate of canine heartworm. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Bowman DD, Little SE, Lorentzen L, et al. Prevalence and geographic distribution of *Dirofilaria immitis*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis*, and *Anaplasma phagocytophilum* in dogs in the United States: Results of a national clinic-based serologic survey. *Vet Parasitol*. 2009;160:138-148.
- Calvert CA. Treatment of heartworm disease with associated severe pulmonary arterial disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '86*, New Orleans. American Heartworm Society, 1986, pp 125-129.
- Calvert CA, Rawlings CA. Canine heartworm disease. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 519-549.
- Case JL, Tanner PA, Keister DM, Meo NJ. A clinical field trial of melarsomine dihydrochloride (RM340) in dogs with severe (class 3) heartworm disease. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 243-250.
- Christensen BM, Hollander AL. Effect of temperature on vector parasite relationships of *Aedes trivittatus* and *Dirofilaria immitis*. *Proceedings of the Helminthological Society of Washington*. 1978;45:115-119.
- Christensen BM, Rowley WA. Observations on the laboratory biology and maintenance of *Aedes trivittatus*. *Mosquito News*. 1978;38:9-14.
- Courtney CH. Predicting heartworm burdens with a heartworm antigen test kit. *JAAHA*. 1987;23:387-390.
- Courtney CH, Cornell JA. Evaluation of heartworm immunodiagnostic tests. *J Am Vet Med Assoc*. 1990;197:724-729.
- Courtney CH, Zeng Q-Y. Comparison of heartworm antigen test kit performance in dogs having low heartworm burdens. *Vet Parasitol*. 2001;96:317-322.

- Darsie R Jr, Ward R. *Identification and Geographical Distribution of the Mosquitoes of North America, North of Mexico*. University Press of Florida, Gainesville, FL, 2005.
- Dillon AR, Brawner WR, Hanrahan L. Influence of number of parasites and exercise on the severity of heartworm disease in dogs. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, p 113.
- Dzimianski MT, McCall JW, Mansour AM. The effect of prednisone on the efficacy of melarsomine dihydrochloride against adult *Dirofilaria immitis* in experimentally infected beagles. In *State of the Heartworm '10 Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.
- Dzimianski MT, McCall JW, McTier TL, Raynaud JP. Efficacy of RM 340 compared with thiacetarsamide judged by objective criteria. 1. Controlled laboratory tests in canine models. In *Proceedings of the AAVP 35th Annual Meeting*. San Antonio, TX, 1990, p 51.
- Dzimianski MT, McTier TL, McCall JW, Raynaud JP. Assessment of filaricidal activity of a new filaricide (RM 340) against immature and adult heartworms using experimental canine models. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Washington, DC. American Heartworm Society, 1989, pp 147-153.
- Ernst J, Slocombe JOD. The effect of low temperature on developing *Dirofilaria immitis* larvae in *Aedes triseriatus*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '83*, Orlando, FL. American Heartworm Society, 1983, pp 1-4.
- Evans CC. An *in vitro* bioassay for measuring anthelmintic susceptibility in *Dirofilaria immitis*. Thesis for Master of Science Degree. University of Georgia, Athens, GA, 2011.
- Fortin JF, Slocombe JOD. Temperature requirements for the development of *Dirofilaria immitis* in *Aedes triseriatus* and *Ae. vexans*. *Mosquito News*. 1981;41:625-633.
- Fukami N, Hagio M, Okano S, Watanabe S. Influence of exercise on recovery of dogs following heartworm adulticide treatment with melarsomine. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 225-227.
- Geary TG, Bourguinat C, Prichard RK. Evidence for macrocyclic lactone anthelmintic resistance in *Dirofilaria immitis*. *Topics Companion Anim Med*. 2011;26:186-192.
- Georgi JR, Georgi ME. Heartworms and other filarids. In *Canine Clinical Parasitology*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1992, pp 192-198.
- Gjullin CM, Yates WW, Stage HH. Studies on *Aedes vexans* (Meig.) and *Aedes sticticus* (Meig.) floodwater mosquitoes in the lower Columbia River Valley. *Ann Entomol Soc Am*. 1950;43:262-275.
- Grandi G, Quintavalla C, Mavropoulou A, et al. A combination of doxycycline and ivermectin is adulticidal in dogs with naturally acquired heartworm disease (*Dirofilaria immitis*). *Vet Parasitol*. 2010;169:347-351.
- Grieve RB, Knight DH. Anti-*Dirofilaria immitis* antibody levels before and after anthelmintic treatment of experimentally infected dogs. *J Parasitol*. 1985;71:56-61.
- Guerrero J, McCall JW, Genchi C, et al. Recent advances in heartworm disease. *Vet Parasitol*. 2004;125:105-130.
- Hinman EH, Hurlbut HS. A study of winter activities and hibernation of *Anopheles quadrimaculatus* in the Tennessee Valley. *Am J Trop Med Hyg*. 1940;20:431-446.
- Hirano Y, Kitagawa H, Sasaki Y. Relationship between pulmonary arterial pressure and pulmonary thromboembolism associated with dead worms in canine heartworm disease. *J Vet Med Sci*. 1992;54:897-904.

- Hoerauf A, Mand S, Fischer K, et al. Doxycycline as a novel strategy against bancroftian filariasis-depletion of *Wolbachia* endosymbionts from *Wuchereria bancrofti* and stop of microfilaria production. *Med Microbiol Immunol.* 2003;192:211-216.
- Hoskins JD, Hribernik TN, Kearney MT. Complications following thiacetarsamide sodium therapy in Louisiana dogs with naturally-occurring heartworm disease. *Cornell Vet.* 1985;75:531-539.
- Ishihara K, Kitagawa H, Ojima M, et al. Clinicopathological studies on canine dirofilarial hemoglobinuria. *Jap J Vet Sci.* 1978;40:525-537.
- Ishihara K, Kitagawa H, Sasaki Y. Efficacy of heartworm removal in dogs with dirofilarial hemoglobinuria using flexible alligator forceps. *Jap J Vet Sci.* 1988;50:739-745.
- Jackson RF. The venae cavae syndrome. In *Proceedings of the Heartworm Symposium 1974*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1974, pp 48-50.
- Jackson RF, Seymour WG, Growney PJ, Otto GF. Surgical treatment of the caval syndrome of canine heartworm disease. *J Am Vet Med Assoc.* 1977;171:1065-1069.
- Kaminsky R, Lizundia R, Blagburn B, et al. Efficacy studies in dogs demonstrate resistance of *Dirofilaria* against ivermectin and other macrocyclic lactones. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Kartman L. Factors influencing infection of the mosquito with *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856). *Exp Parasitol.* 1953;2:27-78.
- Keister DM, Dzimianski MT, McTier TL, et al. Dose selection and confirmation of RM 340, a new filaricide for the treatment of dogs with immature and mature *Dirofilaria immitis*. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*, Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 225-229.
- Kitagawa H, Sasaki Y, Ishihara K. Clinical studies on canine *dirofilarial hemoglobinuria*: relationship between the presence of heartworm mass at the tricuspid valve orifice and plasma hemoglobin concentration. *Jap J Vet Sci.* 1986;48:99-103.
- Knight DH. Guidelines for diagnosis and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. In Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XII, Small Animal Practice*. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1995, pp 879-887.
- Knight DH, Lok JB. Seasonality of heartworm infection and implications for chemoprophylaxis. *Clin Tech Small Anim.* 1998;13:77-82.
- Knott J. A method for making microfilarial surveys on day blood. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1939;33:191-196.
- Kotani T, Powers KG. Developmental stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *Am J Vet Res.* 1982;43:2199-2206.
- Kozek WJ, Vazquez AE, Gonzalez C Jr, et al. Prevalence of canine filariae in Puerto Rico and the Caribbean. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995.
- Kramer LH, Tamarozzi F, Morchón R, et al. Immune response to and tissue localization of the *Wolbachia* surface protein (WSP) in dogs with natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. *Vet Immunol Immunopathol.* 2005;106:303-308.
- Kume S, Itagaki S. On the life-cycle of *Dirofilaria immitis* in the dog as the final host. *Br Vet J.* 1955;111:16-24.
- Lee ACY, Bowman DD, Lucio-Forster A, et al. Evaluation of a new in-clinic method for the detection of canine heartworm antigen. *Vet Parasitol.* 2011;177:387-391.

- Lichtenfels JR, Pilitt PA, Kotani T, Powers KG. Morphogenesis of developmental stages of *Dirofilaria immitis* (Nematoda) in the dog. *Proc Helm Soc Wash*. 1985;52:98-113.
- Löwenberg Neto P, Navarro-Silva MA. Development, longevity, gonotrophic cycle and oviposition of *Aedes albopictus* Skuse (Diptera: Culicidae) under cyclic temperatures. *Neotrop Entomol*. 2004;33:29-33.
- Ludlam KW, Jachowski LA Jr, Otto GF. Potential vectors of *Dirofilaria immitis*. *J Am Vet Med Assoc*. 1970;157:1354-1359.
- Maxwell E, Ryan K, Reynolds C, Pariaut R. Outcome of a heartworm treatment protocol in dogs presenting to Louisiana State University from 2008 to 2011: 50 cases. *Vet Parasitol*. 2014;206:71-77.
- McCall JW. A parallel between experimentally induced canine and feline heartworm disease. In *Proceedings of XVII World Small Animal Veterinary Association World Congress*. Rome, 1992, pp 255-261.
- McCall JW. The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: A review, an update, and recommendations. *Vet Parasitol*. 2005;133:197-206.
- McCall JW, Arther R, Davis W, Settje T. Safety and efficacy of 10% imidacloprid + 2.5% moxidectin for the treatment of *Dirofilaria immitis* circulating microfilariae in experimentally infected dogs. *Vet Parasitol*. 2014;206:5-13.
- McCall JW, Genchi C, Kramer L, et al. Heartworm and *Wolbachia*: therapeutic implications. *Vet Parasitol*. 2008a;158:204-214.
- McCall JW, Genchi C, Kramer LH, et al. Heartworm disease in animals and humans. In Rollinson D, Hay SI (eds): *Advances in Parasitology*. New York: Academic Press, 2008b, pp 193-285.
- McCall JW, Guerrero J, Roberts RE, et al. Further evidence of clinical prophylactic, retroactive (reach-back) and adulticidal activity of monthly administrations of ivermectin (Heartgard Plus) in dogs experimentally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01*. American Heartworm Society, 2001, pp 198-200.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of melarsomine dihydrochloride on 2-month-old infections of *Dirofilaria immitis* and *Brugia pahangi* in dogs with dual infections. In *State of the Heartworm '10 Symposium*, Memphis, TN. American Heartworm Society, 2010.
- McCall JW, Kramer L, Genchi C, et al. Effects of doxycycline on early infections of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Vet Parasitol*. 2011;176:361-367.
- McGreevy PB, Theis JH, Lavoipierre MM, Clark J. Studies on filariasis. III. *Dirofilaria immitis*: emergence of infective larvae from the mouthparts of *Aedes aegypti*. *J Helminthol*. 1974;48:221-228.
- McKay T, Bianco T, Rhodes L, Barnett S. Prevalence of *Dirofilaria immitis* (Nematoda: Filarioidea) in mosquitoes from northeast Arkansas, the United States. *J Med Entomol*. 2013;50:871-878.
- McTier TL, McCall JW, Dzimianski MT, et al. Use of melarsomine dihydrochloride (RM 340) for adulticidal treatment of dogs with naturally acquired infections of *Dirofilaria immitis* and for clinical prophylaxis during reexposure for 1 year. *Vet Parasitol*. 1994;55:221-233.
- Moise NS. Echocardiography. In Fox PR (ed): *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 113-156.
- Morchón R, Carretón E, González Miguel J, Mellado Hernández I. Heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe. New distribution trends. *Front Physiol*. 2012;3.
- Moreno Y, Nabhan JF, Solomon J, et al. Ivermectin disrupts the function of the excretory-secretory apparatus in microfilariae of *Brugia malayi*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:20120-20125.

- Morini S, Venco L, Fagioli P, Genchi C. Surgical removal of heartworms versus melarsomine treatment of naturally-infected dogs with high risk of thromboembolism. In *Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 235-240.
- Nelson T, Sellers EF. Current recommendation for doxycycline in heartworm treatment and its clinical benefits. In *Heartworms Today: 2013 Triennial Symposium*, New Orleans, LA. American Heartworm Society, 2013, p 26.
- Orihel TC. Morphology of the larval stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *J Parasitol.* 1961;47:251-262.
- Peterson KM, Chappell DE, Lewis B, et al. Heartworm-positive dogs recover without complications from surgical sterilization using cardiovascular sparing anesthesia protocol. *Vet Parasitol.* 2014; 206:83-85.
- Pratt HD, Moore CD. *Mosquitoes of Public Health Importance and Their Control*. United States Government Printing Office, Washington, DC, 1960.
- Pulaski C, Malone J, Ward D, et al. The establishment of macrocyclic lactone resistant *Dirofilaria immitis* isolates in experimentally infected laboratory dogs. In *Proceedings of the AAVP 58th Annual Meeting*. Chicago, IL, 2013.
- Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med.* 1985;80:33-40.
- Rawlings CA. Acute response of pulmonary blood flow and right ventricular function to *Dirofilaria immitis* adults and microfilaria. *Am J Vet Res.* 1980;41:244-249.
- Rawlings CA. *Heartworm Disease in Dogs and Cats*. Philadelphia: Saunders, 1986.
- Rawlings CA, Bowman DD, Howerth EW, et al. Response of dogs treated with ivermectin or milbemycin starting at various intervals after *Dirofilaria immitis* infection. *Vet Therap Res Appl Vet Med.* 2001;2:193-207.
- Rawlings CA, Keith JC Jr, Losonsky JM, McCall JM. An aspirin-prednisolone combination to modify postadulthood lung disease in heartworm-infected dogs. *Am J Vet Res.* 1984;45:2371-2375.
- Rawlings CA, Raynaud JP, Lewis RE, Duncan JR. Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs melarsomine dihydrochloride treatment of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *Am J Vet Res.* 1993a;54:920-925.
- Rawlings CA, Tonelli Q, Lewis RE, Duncan JR. Semiquantitative test for *Dirofilaria immitis* as a predictor of thromboembolic complications associated with heartworm treatment in dogs. *Am J Vet Res.* 1993b;54:914-919.
- Rossi MID, Paiva J, Bendas A, et al. Effects of doxycycline on the endosymbiont *Wolbachia* in *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856)—Naturally infected dogs. *Vet Parasitol.* 2010;174:119-123.
- Scoles GA, Dickson SL, Blackmore MS. Assessment of *Aedes sierrensis* as a vector of canine heartworm in Utah using a new technique for determining the infectivity rate. *J Am Mosq Control Assoc.* 1993;9:88-90.
- Slocombe J, Srivastava B, Surgeoner G. The transmission period for heartworm in Canada. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*, Auburn, AL. American Heartworm Society, 1995, pp 43–48.
- Slocombe JOD, Surgeoner GA, Srivastava B. 1989. Determination of the heartworm transmission period and its used in diagnosis and control. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '89*, Charleston, SC. American Heartworm Society, 1989, pp 19-26.
- Snyder DE, Wiseman S, Bowman DD, et al. Assessment of the effectiveness of a combination product of spinosad and milbemycin oxime on the prophylaxis of canine heartworm infection. *Vet Parasitol.* 2011a;180:262-266.

Snyder DE, Wiseman S, Cruthers LR, Slone RL. 2011b. Ivermectin and milbemycin oxime in experimental adult heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection of dogs. *J Vet Intern Med.* 2011b;25:61-64.

Taylor AE. The development of *Dirofilaria immitis* in the mosquito *Aedes aegypti*. *J Helminthol.* 1960;34:27-38.

Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol.* 2005;60:245-284.

Terrell S. Heartworm in Alaska: Prevalence in domestic dogs and wild canids. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1988, pp 83-86.

Theis JH, Kass PH, Stevens F. Effects of drought and chemoprophylaxis on heartworm transmission in domestic dogs in California (1983 to 1991). In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '98*, Tampa, FL. American Heartworm Society, 1998, pp 37-50.

Townson S, Tagboto S, McGarry HF, et al. Onchocerca parasites and *Wolbachia* endosymbionts: evaluation of a spectrum of antibiotic types for activity against *Onchocerca gutturosa* in vitro. *Filaria J.* 2006;5:4.

Vatta AF, Dzimianski M, Storey BE, et al. Ivermectin-dependent attachment of neutrophils and peripheral blood mononuclear cells to *Dirofilaria immitis* microfilariae in vitro. *Vet Parasitol.* 2014;206:38-42.

Velasquez L, Blagburn BL, Duncan-Decoq R, et al. Increased prevalence of *Dirofilaria immitis* antigen in canine samples after heat treatment. *Vet Parasitol.* 2014;206:67-70.

Venco L. Diagnosis of vena cava syndrome. *Veterinaria.* 1993;7:11-18.

Venco L, Genchi C, Vigevani Colson P, Kramer L. Relative utility of echocardiography, radiography, serologic testing and microfilariae counts to predict adult worm burden in dogs naturally infected with heartworms. In *Recent Advances in Heartworm Disease Symposium '01*. American Heartworm Society, 2001, pp 111-124.

Venco L, McCall JW, Guerrero J, Genchi C. Efficacy of long-term monthly administration of ivermectin on the progress of naturally acquired heartworm infections in dogs. *Vet Parasitol.* 2004;124:259-268.

Vezzoni A, Genchi C, Raynaud JP. Adulticide efficacy of RM 340 in dogs with mild and severe natural infections. In *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Austin, TX. American Heartworm Society, 1992, pp 231-240.

Wang LC. Comparison of a whole-blood agglutination test and an ELISA for the detection of the antigens of *Dirofilaria immitis* in dogs. *Ann Trop Med Parasitol.* 1998;92:73-77.



**AMERICAN
HEARTWORM
SOCIETY**
EST. 1974

Essas orientações são baseadas nas informações mais atuais da dirofilariose. Conforme o objetivo da Sociedade visamos estimular a padronização para o diagnóstico, tratamento e prevenção da dirofilariose, onde essas orientações continuaram a ser atualizadas conforme novos estudos forem realizados.