

ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS EM PULMÕES DE CÃES PORTADORES DE DIROFILARIOSE PULMONAR NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO, BRASIL

GLAUCIO LUIS MATA MATTOS,¹ DALTON GARCIA MATTOS JR.,² ROGÉRIO TORTELLY,²
RODRIGO CALDAS MENEZES³ E WASHINGTON DE OLIVEIRA SILVA⁴

1. Médico veterinário do Instituto Municipal de Medicina Veterinária Jorge Vaitsman. E-mail: glaucio_mattos@yahoo.com.br

2. Professor da Faculdade de Veterinária da UFF

3. Médico veterinário da FIOCRUZ

4. Secretaria de Agricultura do Estado do Rio de Janeiro.

RESUMO

Foi realizada a análise, à microscopia óptica, das alterações histopatológicas de pulmões associadas à infecção por *Dirofilaria immitis* em trinta e três cães provenientes do Município de Niterói, Rio de Janeiro. Observou-se uma grande diversidade em número e intensidade de lesões. As alterações mais freqüentes do parênquima pulmonar foram pneumonia intersticial, espessamento do septo alveolar e infarto, enquanto as menos observadas foram pleurisia fibrosa focal e hemorragia. Das alterações mais freqüentes evidenciadas na artéria pulmonar e suas ramificações, citem-se trombose e projeções da íntima para o lúmen, sendo pseudoaneurisma e

esclerose pouco evidenciadas. Registraram-se, na presença de microfíliarias no parênquima, infiltrado predominantemente formado por células mononucleares e a participação freqüente de infiltrado misto ou por células mononucleares na destruição da parede de vasos. Concluiu-se que mais estudos são necessários ao conhecimento da etiopatogenia da dirofilariose, após recentes estudos que consideram uma bactéria endossimbionte de artrópodes, a *Wolbachia*, como a terceira variável, ao invés da clássica dualidade da relação hospedeiro–parasito.

PALAVRAS-CHAVES: Alterações histopatológicas, artéria pulmonar, cães, *Dirofilaria immitis*, pulmões.

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL ALTERATIONS IN LUNGS OF DOGS WITH PULMONARY DIROFILARIASIS IN THE STATE OF RIO DE JANEIRO, BRASIL

The analysis, at light microscopy, of lungs histopathological alterations associated with the infection for *Dirofilaria immitis* in 33 (thirty three) dogs proceeding from Niteroi City, Rio de Janeiro, was carried out. A great diversity in number and intensity of lesions was observed. The most frequent pulmonary parenchyma changes had been interstitial pneumonia, interalveolar septa thickening and infartation, and the less had been focal fibrotic pleurisia and haemorrhage. Yet, in pulmonary artery and branches, the most frequent had been thrombosis and intimal proliferation to the

lumen and the less had been pseudoaneurism and sclerosis. It was registered that in the presence of microfilariae in parenchyma, the infiltrates was predominantly formed for mononuclear cells, and in the destruction of the vessel wall, frequently for mixing or mononuclear cells. We concluded that more studies are necessary to the knowledge of the etiology and pathogenesis of Dirofilariasis, after recent studies that consider a bacterium endosymbionts of arthropods, *Wolbachia*, as the third variable, instead of the classic duality of host–parasite relationship.

KEY WORDS: Dogs, *Dirofilaria immitis*, histopathological alterations, lungs, pulmonary artery.

INTRODUÇÃO

A dirofilariose, doença causada pela *Dirofilaria immitis*, pode causar severos danos cardiovasculares ou até mesmo a morte de cães e canídeos silvestres, considerados os hospedeiros definitivos naturais deste parasito, o qual é transmitido por picadas de mosquitos, principalmente dos gêneros *Culex*, *Aedes* ou *Anopheles*, e pode acometer outras espécies animais como gatos e o homem, podendo-se considerar esta enfermidade uma zoonose. No homem, um hospedeiro acidental do parasito, a larva inoculada no tecido subcutâneo, migra para o ventrículo direito, onde se desenvolve, até atingir uma idade sexualmente imatura antes de morrer e embolizar os pulmões, originando área geralmente circunscrita de infarctamento pulmonar. Nos cães, o nematóide na fase adulta é encontrado principalmente nas artérias pulmonares e no ventrículo direito (SHAH, 1999; OSHIRO et al., 2004; RODRIGUES-SILVA et al., 2004; SIMÓN et al., 2005).

LABARTHE et al. (1997) verificaram a prevalência da dirofilariose nas cidades do Rio de Janeiro e Niterói, em 13,7% e 24,8% da população canina. Atualmente, observa-se que a dirofilariose vem evoluindo em diferentes regiões do Brasil, bem além das áreas endêmicas costumeiras. As limitações geográficas da doença mostram-se em contínua expansão, em virtude da habilidade do parasito em se desenvolver nos mosquitos em temperaturas mais frias e também pela mobilidade dos cães, que, ao viajarem com seus proprietários, ficam expostos aos mosquitos infectados, servindo de fonte de infecção ao retornarem à região de origem (GUERRERO et al., 1992).

Em relação à dirofilariose pulmonar humana, 51 casos foram descritos e registrados no Brasil (RODRIGUES-SILVA et al., 2004) e 295 em diversos países no mundo entre 1965 e 2003 (SIMON et al., 2005).

Com respeito às alterações histopatológicas de ramos da artéria pulmonar causadas pela *D. immitis* em cães, arterite com projeções e trombozes foram as mais comumente verificadas, conforme investigações de ADCOCK (1961), PINTO (1993), NIMOMIVA & WAKAO (2002)

e DEMARQUE et al. (2002). Já entre as lesões de parênquima pulmonar, a pneumonia intersticial foi a predominante, conforme relatos de CASTLEMAN & WONG (1982), TANAKA & ATWELL (1993), NIMOMIVA & WAKAO (2002) e DEMARQUE et al. (2002)

Por ser considerada uma zoonose emergente que acarreta alterações anatomopatológicas comuns às de seres humanos, o objetivo desta pesquisa foi descrever as lesões pulmonares causadas pela *D. immitis* em cães, através de exames histopatológicos, interpretando as lesões associadas e discutindo-as com aquelas observadas na dirofilariose pulmonar humana, descritas na literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Analisaram-se cinquenta lâminas de pulmões de 33 cães com dirofilariose, provenientes da região litorânea do Município de Niterói, no Estado do Rio de Janeiro. Nas necropsias, realizadas no Laboratório da Disciplina de Doenças Parasitárias dos Animais Domésticos do Departamento de Saúde Coletiva Veterinária e Saúde Pública (MSV) e da Disciplina de Anatomia Patológica Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense (UFF), os pulmões foram fixados em solução de formol salina a 10%, processados pelas técnicas habituais pela inclusão em parafina e corados por hematoxilina e eosina (H.E), segundo BEHNER et al. (1976). As lâminas provenientes desta amostragem encontram-se nos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense (UFF).

RESULTADOS

As alterações histopatológicas encontradas no parênquima pulmonar foram as seguintes: pneumonia intersticial, infarto, hipertrofia do músculo de Reissenssen, bronquite, edema pulmonar, fibrose no parênquima, espessamento difuso do septo alveolar, granuloma (Figura 1), hemossiderose, atelectasia, pleurisia fibrosa focal e hemorragia. As freqüências absolutas e relativas dessas alterações encontram-se no Quadro 1.

QUADRO 1. Frequências absoluta e relativa de alterações histopatológicas presentes no parênquima pulmonar em 33 cães com dirofilariose pulmonar provenientes do Município de Niterói, Rio de Janeiro

Alterações histopatológicas presentes no parênquima pulmonar	Frequência absoluta (FA)	Frequência relativa (FR) (%)
Pneumonia intersticial crônica	20	60,60
Infarto	11	33,33
Hipertrofia do músculo de Reissenssen	10	30,30
Bronquite	8	24,24
Edema	8	24,24
Fibrose do parênquima	6	18,18
Espessamento difuso do septo alveolar	5	15,15
Granulomas	4	12,12
Hemossiderose	3	09,09
Atelectasia	2	06,06
Pleurisia fibrosa focal	1	03,03
Hemorragia	1	03,03

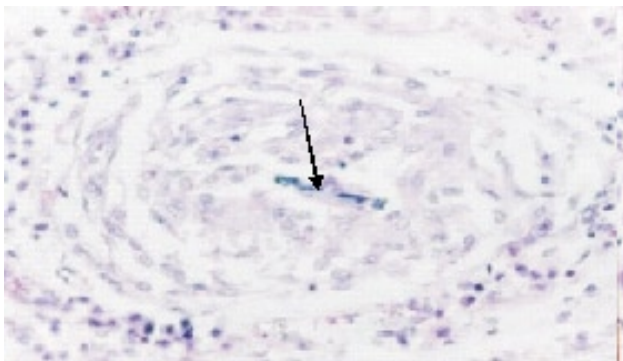


FIGURA 1. Cão. Pulmão. Dirofilariose. Granuloma centralizado por uma área mineralizada linear (seta), envolto por macrófagos. HE. obj. 20X.

As alterações histopatológicas vasculares encontradas incluíam trombose, projeções da íntima em direção à luz em forma papilar e/ou vilosa, presença de espécimes adultos de *D. immitis* na luz arterial (Figura 2), arterite e destruição da parede

arterial, sendo que, em oito casos, havia inflamação crônica fibrosa que se estendia, nestes pontos, ao parênquima pulmonar, proliferação da túnica média, hialinização da parede arterial, neovascularização da parede, esclerose e pseudoaneurisma (Figura 3). As frequências absolutas e relativas de tais alterações estão descritas no Quadro 2.

QUADRO 2. Frequências absoluta e relativa das alterações histopatológicas observadas em ramos da artéria pulmonar em 33 cães com dirofilariose pulmonar provenientes do Município de Niterói, Rio de Janeiro

Alterações histopatológicas em ramos da artéria pulmonar	Frequência absoluta (FA)	Frequência relativa (FR) (%)
Trombose	27	81,81
Projeções vilosas/papilíferas da íntima	20	60,60
Espécimes adultos de <i>D. immitis</i> na luz arterial	16	48,48
Arterite	16	48,48
Destrução da parede	14	42,42
Proliferação da túnica média	11	33,33
Hialinização da parede	08	24,24
Neovascularização da parede	07	21,21
Pseudoaneurisma	01	03,03
Esclerose	01	03,03

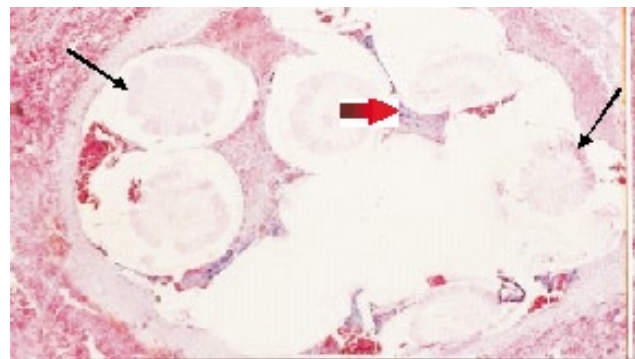


FIGURA 2. Cão. Artéria pulmonar. Dirofilariose. Múltiplos segmentos da *D. immitis* (setas) em ramo da artéria pulmonar, ocluindo o lúmen. Presença de colônias bacterianas (seta vermelha). HE. obj. 4X.

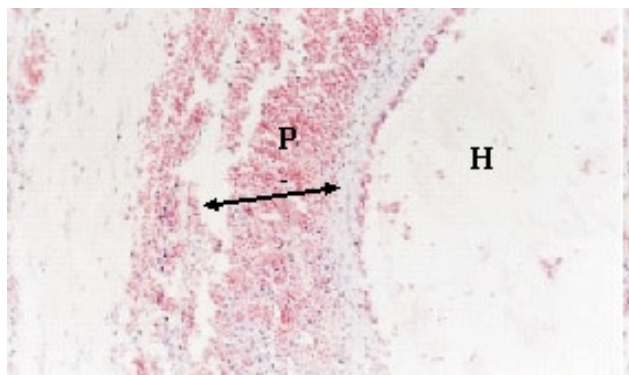


FIGURA 3. Cão. Artéria pulmonar. Dirofilariose. Pseudoaneurisma (letra P), ao lado de uma *D. immitis* hialinizada, ocluindo a luz vascular (letra H). HE. obj. 10X.

DISCUSSÃO

No presente estudo verificou-se grande diversidade, em número e intensidade, de lesões histopatológicas. Em trabalhos semelhantes, ADCOCK (1961) e DEMARQUE et al. (2002) encontraram lesões pulmonares semelhantes, todavia suas freqüências não foram citadas, apesar de o primeiro autor listá-las por ordem de ocorrência. Segundo ADCOCK (1961), a alteração mais comumente encontrada foi o infarto, seguido de pneumonia intersticial, enquanto no presente estudo as duas também predominaram, porém em ordem inversa. Esse autor também relatou que congestão e edema foram as lesões com menor freqüência, todavia neste estudo encontraram-se menos pleurisia fibrosa focal e hemorragia. Dessas, outros autores citaram apenas hemorragia.

Ainda nesta pesquisa, foi característica a presença de microfilárias no parênquima pulmonar resultando em pneumonia intersticial. Os infiltrados pulmonares na presença de microfilárias, em lesões granulomatosas ou não, eram predominantemente envoltos por células mononucleares. Nos estudos de CASTLEMAN & WONG (1982), quando as microfilárias encontravam-se fragmentadas, os infiltrados eram predominantemente constituídos por macrófagos e células epitelióides e, quando intactas, por eosinófilos. TANAKA & ATWELL (1993) observaram infiltrados por neutrófilos, linfócitos e macrófagos determinando o

espessamento do septo alveolar em áreas ao redor de vasos pulmonares obstruídos por *D. immitis* tanto na forma de microfilárias dispersas como ovos degenerados ou fragmentos de dirofilárias adultas. DEMARQUE et al. (2002), entretanto, observaram múltiplos granulomas eosinofílicos e, a exemplo deste estudo, presença de material calcáreo e microfilárias nos centros de granulomas. A presença de microfilárias mortas e mineralizadas, neste estudo, indica uma cronicidade do processo inflamatório, sendo esperado um infiltrado rico em mononucleares, conforme verificado aqui e por CASTLEMAN & WONG (1982), ao contrário de DEMARQUE et al. (2002).

Em relação às alterações da artéria pulmonar e suas ramificações, trombose e espessamento da íntima com projeções foram os achados comuns de ADCOCK (1961), PINTO (1993), DEMARQUE et al. (2002), NINOMIVA & WAKAO (2002) e nesta investigação. Enquanto aqueles autores não fizeram menção às freqüências absoluta e relativa dessas alterações, neste estudo, trombose em 27 cães (81,81%) e proliferações da íntima em 20 (60,6% dos casos) foram as lesões predominantes. Em três casos os trombos apresentavam-se hialinos. No trabalho de DEMARQUE et al. (2002) e neste os trombos organizados possuíam recanalização. ADCOCK (1961) relacionou as filárias mortas à etiologia da trombose e resposta granulomatosa, e as vivas, à endarterite pulmonar. Nesta pesquisa, em 75% dos cães que possuíam parasitos adultos na luz arterial foram encontradas trombozes e, em 68,8%, projeções vilosas. Nos trombos antigos, ricos em fibrina, era possível a visualização de dirofilárias adultas em degeneração, encarceradas e ocluindo completamente o ramo arterial. Em alguns cães foram observadas trombozes e arterites com projeções vilosas sem que se identificasse o helminto na luz arterial sugerindo, portanto, uma infecção prévia.

A arterite foi destacada por DEMARQUE et al. (2002), bem como a destruição da parede arterial, a qual, em alguns casos, apresentava fibrose com continuidade do processo para fora do vaso. Neste estudo, quando havia destruição da parede do vaso era freqüente a participação de infiltrado misto ou mononuclear, enquanto DEMARQUE et

al. (2002) encontraram apenas um rico infiltrado inflamatório mononuclear na parede destruída.

Proliferação da túnica média, hialinização, neovascularização na parede arterial, pseudoaneurisma e esclerose associadas à infecção por *D. immitis* foram pela primeira vez registradas.

Em relação ao espessamento da parede arterial, ao passo que MUNELL et al. (1980) afirmaram que a sua intensidade era proporcional ao grau de infecção, KAISER & WILLIAMS (2004) creditaram as manifestações patológicas da dirofilariose à interação entre o hospedeiro e o parasito, e não exclusivamente à carga parasitária.

No tocante às divergências sobre a etiologia da dirofilariose pulmonar, MUNELL et al. (1980) atribuíram-na à pressão mecânica direta do helminto e ao seu esforço para manter sua localização, todavia KEITH et al. (1983), TANAKA & ATWELL (1993) e MUPANOMUNDA et al. (1997) indicaram fatores ou metabólitos liberados pelo parasito e a resposta imune do hospedeiro como agentes responsáveis pela patogênese.

Enquanto MAKSIMOWICH et al. (1997) deduziram que a alteração do comportamento das células endoteliais devia-se à presença de fatores circulantes da filária, KRAMER et al. (2005a) e KOSEK (2005) sugeriram que a bactéria *Wolbachia*, identificada por MCLAREN & WORMS (1975) em larvas de nematóides, seria importante componente do espectro de efeitos patogênicos das infecções por filárias, devendo ser considerada como uma terceira variável, ao invés da dualidade tradicional parasito-hospedeiro. KOSEK (2005) afirmou que o hospedeiro desenvolve uma resposta humoral à *Wolbachia* e seus produtos, isto é, à proteína de superfície *Wolbachia* (WSP). Segundo este autor, a exposição do hospedeiro à *Wolbachia* pode ocorrer por um ou uma combinação dos três mecanismos seguintes: liberação quando os estágios larvais ou adultos morrem e são degradados pelo hospedeiro; uma liberação mais lenta, porém mais contínua, pelo útero, aparentemente, durante a vida reprodutiva, quando libera esta bactéria diretamente ou através de seus ovos; através dos canais excretórios, principalmente de seus produtos, presentes nas “cordas laterais” e, ainda, como o helminto reside no sistema circulatório, qualquer

produto desta bactéria liberado por ele entra na circulação e é disperso por todo o corpo. Acrescentou que, como estes componentes poderiam afetar a vasculatura dos pulmões, elementos do sistema retículo-endotelial no fígado e baço, eventualmente, seriam filtrados pelos rins, constituindo-se estes quatro órgãos nos locais prediletos para a localização dos antígenos da *Wolbachia* e para a formação das lesões. KRAMER et al. (2005b) e KOSEK (2005) afirmaram que a glomerulonefrite por imunocomplexos é uma complicação frequente e que a localização da WSP nos glomérulos é indicativa da participação da *Wolbachia* na patologia renal. No entanto, BAZZOCCHI et al. (2003) demonstraram a participação das células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos), células representantes do sistema imune inato, na etiopatogenia da dirofilariose.

Parecem inquestionáveis, a partir das lesões observadas neste estudo, a participação do atrito mecânico, causado diretamente pelo helminto adulto sobre o endotélio arterial, e a resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro no desenvolvimento das lesões da dirofilariose pulmonar canina. Quanto aos fatores ou metabólitos liberados pelo parasito, é necessária a continuidade de pesquisas, principalmente em função das evidências, a partir de estudos recentes, da participação da *Wolbachia* na etiopatogenia das alterações histopatológicas em animais infectados. Possivelmente esta bactéria já representava o que diversos outros autores se referiam a “fatores ou metabólitos liberados pelo parasito”, no estudo das causas das lesões desta parasitose.

No presente estudo, apesar da presença do nematódeo, foram observados poucos casos de infiltração eosinofílica, sendo a infiltração por mononucleares predominante. MEEUSEN (1999) afirmou que as reações por hipersensibilidade retardada tipo II parecem estar direcionadas, principalmente, contra os estágios larvais de helmintos e este fato poderia explicar a não-observação de granulomas eosinofílicos durante exames patológicos de rotina, os quais identificariam apenas parasitos adultos. WAKELIN (1996) atribuiu as respostas protetoras ausentes ou fracas à cronicidade das infecções por filárias,

afirmando que os helmintos esquivam-se destas respostas pela redução de suas antigenidades ou pela supressão imunológica do hospedeiro. Segundo LEDER & WELLER (2000), muitos helmintos desenvolveram estratégias elaboradas para invadir o sistema imune, podendo assim sobreviver por anos no interior do hospedeiro, sendo o grau de eosinofilia e as manifestações clínicas associadas à helmintose variáveis de acordo com a distribuição, migração e maturação do parasito, além da carga parasitária. A eosinofilia, segundo estes autores, é primariamente causada por helmintos na migração tecidual, sendo os níveis de eosinofilia o reflexo da extensão da invasão tecidual, podendo estar proeminente em infecção recente. KLION & NUTMAN (2004), em estudo do papel dos eosinófilos em infecções experimentais por helmintos em humanos, observaram um decréscimo espontâneo no número de eosinófilos na ausência de tratamento. Esta modulação ativa e espontânea da eosinofilia ocorria quando a migração das formas larvais cessava e a infecção tornava-se patente. Relataram ainda que a discrepância apontada nos vários estudos que examinaram o papel dos eosinófilos na imunidade protetora nos diferentes modelos animais em infecções por parasitos é atribuída à redundância das respostas imunes efetoras ou a diferenças básicas nos modelos animais utilizados.

Na dirofilariose pulmonar humana (DPH), a lesão patognomônica observada na maior parte das pesquisas é a “em forma de moeda”, que se caracteriza macroscopicamente como um nódulo, geralmente amarelo-acinzentado, em torno de 2,0 cm de diâmetro, sendo a maioria “em-forma-de-moeda” em relação à “forma-de-fatia”. Segundo FLIEDER & MORAN (1999) e OSHIRO et al. (2004), este fato é decorrente da difusão centrífuga do antígeno do parasita em degeneração. Estes autores acrescentaram que o infartamento pulmonar trombo-embólico clássico é descrito como triangular ou “em-forma-de-fatia”, ao contrário dos infartamentos na dirofilariose pulmonar. Microscopicamente, a lesão nodular clássica possui uma área central necrótica com uma artéria, onde há fragmentos do parasito no interior e circundada por uma fina cápsula granulomatosa

e fibrosa infiltrada por linfócitos, eosinófilos, histiócitos e, ocasionalmente, células gigantes. Geralmente, o parênquima pulmonar ao redor do nódulo apresenta poucas lesões, limitando-se à área mais próxima, ou encontra-se intacto. Tais características decorrem do fato de o homem ser um hospedeiro acidental e a *D. immitis* não alcançar o estágio de maturidade sexual, desta forma morrendo e embolizando nos pulmões, causando um nódulo, alteração normalmente não observada no cão. Como muitas das lesões pulmonares nos cães devem-se à permanência do helminto adulto na artéria pulmonar determinando o quadro clássico da arterite com projeções para o lúmen e à possível retenção de microfírias no parênquima pulmonar com conseqüente pneumonia intersticial, a quantidade e a intensidade das lesões no cão, que é o hospedeiro definitivo, são infinitamente superiores.

CONCLUSÕES

A dirofilariose pulmonar determina, no cão, grande diversidade de número e intensidade de lesões histopatológicas. A presença de microfírias no parênquima pulmonar determinou freqüente pneumonia intersticial, cujo infiltrado possuía predominantemente células mononucleares, ao passo que, na presença de exemplares adultos na luz arterial, eram comuns tromboes ou projeções vilosas na túnica íntima em direção ao lúmen. Em alguns casos observou-se destruição da parede arterial, cujo infiltrado alternava entre misto e constituído unicamente por células mononucleares.

Em relação à etiopatogenia dessa enfermidade, faz-se necessária a continuidade das pesquisas, em função das evidências recentes da participação da *Wolbachia* nas alterações histopatológicas nos animais infectados.

O espectro de lesões da dirofilariose pulmonar humana descrita na literatura é infinitamente inferior ao encontrado na dirofilariose pulmonar canina, uma vez que muitas das lesões nos cães devem-se à permanência do helminto adulto na artéria pulmonar.

REFERÊNCIAS

- ADCOCK, J. L. Pulmonary lesions in canine dirofilariasis. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 22, n. 89, p. 655-662, Jul. 1961.
- BAZZOCCHI, C.; GENCHI, C.; PALTRINIERI, S.; LECCHI, C.; MORTARINO, M.; BANDI, C. Immunological role of the endosymbionts of *Dirofilaria immitis*: the *Wolbachia* surface protein activates canine neutrophils with production of IL-8. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 117, n. 1-2, p. 73-83, Nov. 2003.
- BEHMER, A. O.; TOLOSA, E. N. C.; FREITAS, A. G. N. **Manual técnico para histologia normal e patológica**. São Paulo: EDART, 1976. 265 p.
- CASTLEMAN, W. L.; WONG, M. M. Light and electron microscopic pulmonary lesions associated with retained microfilariae in canine occult dirofilariasis. **Veterinary Pathology**, Washington, v. 19, n. 4, p. 355-364, 1982.
- DEMARQUE, K. C. ; MENEZES, M. V. ; LIPARISI, F. ; TORTELLY, R. ; CARVALHO, E. C. Q.; MENEZES, R.C. ; MATTOS JR. Achados microscópicos pulmonares e da artéria pulmonar na infecção natural por *Dirofilaria immitis* em cães. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 12., Rio de Janeiro, 2002. **Anais...** Rio de Janeiro: CBPV, 2002. 1 CD-ROM.
- FLIEDER, D. B.; MORAN, C. A. Pulmonary dirofilariasis: a clinicopathologic study of 41 lesions in 39 patients. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 30, n. 3, p. 251-256, mar. 1999.
- GUERRERO, J.; DUCOS DE LA HITTE, J.; GENCHI, C. Update on the distribution of *Dirofilaria immitis* in dogs from Southern Europe and Latin America. In: **Proceedings of the Heartworm Symposium**. Austin, Texas: American Heartworm Society, 1992, p. 31-37.
- KAISER, L.; WILLIAMS, J. F. *Dirofilaria immitis*: worm burden and pulmonary artery proliferation in dogs from Michigan. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 124, p. 125-129, 2004.
- KEITH JR, J. C.; SCHAUB, R. G.; RAWLINGS, C. Early arterial injury-induced myointimal proliferation in canine pulmonary arteries. **American Journal of Veterinary Research**, Michigan, v. 44, n. 2, p. 181-186, Feb. 1983.
- KLION, A. D.; NUTMAN, T. B. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Saint Louis, v. 113, n. 1, p. 30-37, 2004.
- KOSEK, W. J. What is new in the *Wolbachia/Dirofilaria* interaction? **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 133, n. 2-3, p. 127-132, Oct. 2005.
- KRAMER, L. H. ; TAMAROZZI, F. ; MORCHÓN, R. ; LÓPEZ-BELMONTE, J. ; MARCOS-ATXUTEGI, C. MARTIN-PACHO, R ; SÍMON, F. Is *Wolbachia* complicating the Pathological Effects of *Dirofilaria immitis* infections? **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 133, p. 133-136, 2005a.
- KRAMER, L. H. ; SÍMON, F. ; TAMAROZZI, F. ; GENCHI, M. ; BAZZOCHI, C. Immune response to and tissue localization of the *Wolbachia* surface protein (WSP) in dogs with natural heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, Amsterdam, v. 106, p. 303-308, 2005b.
- LABARTHE, N.; FERREIRA, A.M.R.; GUERRERO, J.; NEWCOMB, K.; PAES-DE-ALMEIDA, E. Survey of *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856) in random source cats in metropolitan Rio de Janeiro, Brasil, with description of lesions. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 71, p. 301-306, Aug. 1997.
- LEDER, K.; WELLER, P. F. Eosinophilia and helminthic infections. **Baillière Clinical Haematology**, London, v. 13, n. 2, p. 301-317, 2000.
- MAKSIMOWICH, D. S.; MUPANOMUNDA, M.; WILLIAMS, J.E.; KAISER, L. Effect of heartworm infection on *in vitro* contractile responses of canine pulmonary artery and vein. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 58, n. 4, p. 395-397, Apr. 1997.
- MCLAREN, D. J.; WORMS, M. J. Micro-organisms in Filarial Larvae (Nematoda). **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 69, n. 5 e 6, p. 509-514, 1975.
- MEEUSEN, E. N. T. Immunology of helminth infections, with special reference to immunopathology. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 84, n 3-4, p. 259-273, Aug. 1999.
- MUNELL, J. F. ; WELDON, J.S. ; LEWIS, R.E. ; THRALL, D.E. ; MC CALL, J.W. Intimal lesions of the pulmonary artery in dogs with experimental dirofilariasis. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 41, n. 7, p. 1108-1112, Jul. 1980.
- MUPANOMUNDA, M.; WILLIAMS, J.F.; MACKENZIE, C.D.; KAISER, R.L. *Dirofilaria immitis*: heartworm infection alters pulmonary artery endothelial cell behavior. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 82, n. 2, p. 389-398, Feb. 1997.

- NINOMIVA, H.; WAKAO, Y. Scanning electron microscopy of vascular corrosion casts and histologic examination of pulmonary microvasculature in dogs with dirofilariasis. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 63, n.11, p. 1538-1544, Nov. 2002.
- OSHIRO, Y.; MURAYAMA, S.; SUNAGAWA, U.; NAKAMOTO, A.; OWAN, I.; KUBA, M.; UEHARA, T.; MIYAHIRA, T.; KAWABATA, T.; KUNIYOSHI, M.; ISHIKAWA, K.; KINJYO, T.; FUJIMOTO, K.; YAMADA, K. Pulmonary dirofilariasis: computed tomography findings and correlation with pathologic features. **Journal of Computer Assisted Tomography**, New York, v. 28, n. 6, p. 796-800, Nov./Dec. 2004.
- PINTO, C. E. C. **Dirofilariose canina (*Dirofilaria immitis*):** microscopia óptica e eletrônica na evolução das lesões da artéria pulmonar e de suas ramificações. 1993, 70 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 1993.
- RODRIGUES-SILVA, R.; GUERRA, R.J. DE A.; ALMEIDA, F.B.; MACAHDO-SILVA, J.R.; PAIVA, D. D. Dirofilariose pulmonar humana no estado do Rio de Janeiro: relato de um caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 37, n. 1, p. 56-59, jan./fev. 2004.
- SHAH, M. K. Human pulmonary dirofilariasis: review of literature. **Southern Medical Journal**, Birmingham, v. 92, n. 3, p. 276-279, Mar. 1999.
- SIMÓN, F.; LÓPEZ-BELMONTE, J.; MARCOS-ATXUTEGI, C.; MÓRCHON, R.; MARTÍN-PACHO, J.R. What is happening outside North America regarding human dirofilariasis? **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 133, n. 2-3, p. 181-189, Oct. 2005.
- TANAKA, K. I.; ATWELL, R. B. Immunohistological observations on pulmonary tissues from dogs infected with *Dirofilaria immitis*. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 17, n. 2, p. 109-117, Mar. 1993.
- WAKELIN, D. Nematodes that invade tissues. In: WAKELIN, D. **Immunity to parasites: how parasitic infections are controlled**. 2nd. ed. New York: Cambridge University Press, 1996. p. 146-162.

Protocolado em: 14 set. 2007. Aceito em: 27 abr. 2008.