

RISULTATI DELLA TERAPIA CHIRURGICA DELLA FILARIOSI CARDIOPOLMONARE UTILIZZATA COME ALTERNATIVA ALLA CHEMIOTERAPIA ADULTICIDA IN CANI AD ELEVATO RISCHIO DI TROMBOEMBOLISMO (112 CASI)*

SIMONA MORINI

Medico Veterinario libero professionista - Clinica Veterinaria Marengo - Spalto Marengo 70/72, Alessandria

LUIGI VENCO

Medico Veterinario libero professionista - Clinica Veterinaria Città di Pavia - Viale Cremona 179, Pavia

PAOLO FAGIOLI

Medico Veterinario libero professionista - Clinica Veterinaria Città di Pavia - Viale Cremona 179, Pavia

CLAUDIO GENCHI

Istituto di Patologia Generale Veterinaria - Cattedra di Parassitologia - Università degli Studi di Milano - Via Celoria 10, Milano

Riassunto

Un efficace trattamento adulticida nel cane con filariosi cardiopolmonare comporta la formazione di emboli e di trombi nelle arterie polmonari dove i parassiti generalmente si localizzano in seguito alla morte dei parassiti stessi. In cani fortemente infestati, cioè con un'elevata carica parassitaria e con gravi modificazioni del parenchima e delle arterie polmonari, le conseguenze di un trattamento adulticida possono aggravare le preesistenti alterazioni provocando tromboembolismo polmonare responsabile di un peggioramento del quadro clinico e, talvolta, della morte del paziente stesso.

In questo studio, in cani fortemente infestati, la rimozione chirurgica dei parassiti con Flexible Alligator Forceps è stata utilizzata come terapia alternativa al trattamento con melarsomina o ad esso associata, secondo un protocollo di nostra ideazione, allo scopo di confrontare efficacia e sicurezza dei due trattamenti. La terapia chirurgica, da sola o in associazione al trattamento adulticida, ha dimostrato la stessa efficacia della terapia con melarsomina, ma una maggiore sicurezza determinando nel contempo una risoluzione delle alterazioni polmonari più rapida.

Summary

Heavily heartworm infected dogs risk developing severe thromboembolism after adulticidal treatment because dead worms produce emboli in situ that can exacerbate pre-existing pulmonary arterial and parenchymal alterations.

In this clinical study surgical removal of adult worms was used as an alternative to adulticidal treatment of severe heartworm disease to evaluate efficacy and safety of the two treatments.

Surgical protocol appeared to be as effective as the adulticidal protocol, but with lower mortality and faster resolution of pulmonary alterations.

Flexible Alligator Forceps removal of heartworms could be a good alternative to adulticidal treatment in heavily heartworm infected dogs.

* Presentato al 9th Triennial Heartworm Symposium '98, dell' "American Heartworm Society" (1-3 Maggio 1998, Tampa, Florida).
In corso di pubblicazione in "Proceedings of the Heartworm Symposium '98". Per gentile concessione dell' American Heartworm Society.

INTRODUZIONE

La filariosi cardiopolmonare nel cane è una patologia a decorso cronico e progressivo caratterizzata da alterazioni delle arterie polmonari (endoarterite proliferativa) e del parenchima polmonare (principalmente modificazioni perivascolari e tromboembolismo). La cronicizzazione di questi processi patologici a livello del circolo polmonare e la conseguente insorgenza di ipertensione polmonare comportano la dilatazione delle camere cardiache destre ("cor pulmonale") che, a sua volta, evolve in insufficienza cardiaca destra congestizia.

Dopo un efficace trattamento con un farmaco adulticida la morte dei parassiti comporta inevitabilmente la formazione *in situ* di focolai tromboembolici e di flogosi granulomatosa che possono esacerbare le preesistenti alterazioni delle arterie e del parenchima polmonare.

L'entità delle lesioni anatomopatologiche e dei corrispondenti segni radiografici sono direttamente correlati al numero di parassiti morti (quindi alla carica parassitaria) e alla gravità delle lesioni preesistenti a carico delle arterie polmonari^{1,2,3}.

Risulta evidente che la probabilità che cani fortemente infestati, cioè con elevata carica parassitaria e segni radiografici di importanti alterazioni delle arterie polmonari, sviluppino tromboembolismo polmonare dopo il trattamento adulticida è molto elevata. Dal punto di vista clinico questi cani in seguito al trattamento manifestano un'insufficienza respiratoria acuta con dispnea, tosse, ipossia, febbre, emottisi e a volte anche morte.

Allo scopo di ovviare a questi problemi è stato ideato un protocollo terapeutico^{5,6} che prevede l'estrazione chirurgica dei parassiti dalle arterie polmonari, in modo da poter prevenire la formazione di focolai tromboembolici *in situ*^{4,5} e lo sviluppo di un grave tromboembolismo, essendo la carica parassitaria notevolmente ridotta o completamente eliminata.

MATERIALI E METODI

In questo studio sono stati inclusi 133 cani (56 femmine e 77 maschi) di proprietà, con infestazione naturale da *D. immitis* provenienti da un'area altamente endemica per la filariosi cardiopolmonare (Pianura Padana, provincia di Pavia).

I cani vivevano prevalentemente all'aperto, appartenevano a razze diverse, erano di età compresa tra i 3 e i 14 anni (media 7,16) e di peso compreso tra i 5 e i 40 kg (media 12,44).

Tutti i cani sono stati sottoposti a visita clinica, ad un test ELISA semiquantitativo per la ricerca degli antigeni di *D. immitis* (Snap HWTM PF, IDEXX), ad esame radiografico del torace (proiezione laterale e ventrodorsale) e ad esame ecocardiografico. Durante lo studio i successivi controlli sierologici dell'antigenemia sono stati eseguiti con il test Snap.

L'anamnesi e l'esame clinico hanno rivelato diversi gradi di sintomatologia: intolleranza all'esercizio fisico, tosse, letargia, sincope. Alcuni cani non presentavano alcuna sintomatologia evidente. Nessun cane manifestava segni di insufficienza cardiaca congestizia destra o segni clinici di

altre patologie che potessero precludere una terapia adulticida per *D. immitis*.

Criteri di inclusione

I criteri di inclusione dei cani nello studio sono stati la presenza contemporanea di un'infestazione sostenuta da un'elevata carica parassitaria e di alterazioni radiografiche delle arterie polmonari valutate di grado elevato (Figg. 1 e 2). In particolare come requisiti per stabilire l'entità della carica parassitaria sono stati richiesti un elevato livello di antigeni (test ELISA) e l'evidenziazione tramite esame ecocardiografico di numerose immagini iperecogene a doppia parete riferibili a parassiti adulti nell'arteria polmonare principale e/o nell'arteria polmonare destra (Fig. 3). L'esame ecocardiografico bidimensionale è stato eseguito con sonde settoriali multifrequenza (3.5, 5 e 7.5 MHz), ottenendo diverse proiezioni in asse lungo e in asse corto con scansione parasternale destra. In particolare è stata utilizzata una proiezione in asse corto leggermente obliqua rispetto alla classica sezione alla base del cuore per meglio visualizzare l'arteria polmonare principale in corrispondenza della sua biforcazione.

Per valutare le alterazioni a carico delle arterie polmonari è stato eseguito un esame radiografico del torace utilizzando due proiezioni (latero-laterale destra e ventrodorsale). I requisiti radiografici di inclusione nello studio sono stati:

- ingrandimento e tortuosità delle arterie polmonari lobar craniali (diametro di almeno un'arteria maggiore del diametro della corrispondente vena nella proiezione latero-laterale) (Fig. 1)
- ingrandimento dell'arteria polmonare principale (dilatazione del bulbo della polmonare lungo il margine craniale sinistro del cuore in proiezione ventro-dorsale) (Fig. 2)
- ingrandimento e tortuosità delle arterie polmonari lobar caudali (diametro di almeno un'arteria maggiore del diametro della corrispondente vena e del diametro della nona costa nel punto della loro intersezione in proiezione ventro-dorsale) (Fig. 2).

L'esame radiografico è stato utilizzato anche per valutare i segni di insorgenza di tromboembolismo polmonare dopo il trattamento adulticida e/o le modificazioni delle preesistenti alterazioni delle arterie e del parenchima polmonare.

Come descritto in letteratura abbiamo considerato la classe di pazienti selezionata ad elevato rischio di tromboembolismo (classe 3)⁷.

Protocolli sperimentali

I cani sono stati divisi in due gruppi ciascuno dei quali trattato con differente protocollo terapeutico, uno chirurgico e uno medico. Il gruppo A è stato trattato mediante estrazione chirurgica dei parassiti utilizzando il Flexible Alligator Forceps (Fujinon, Fuji Photo Optical Co., Ltd) e il gruppo B con la somministrazione di melarsomina (IMMITICIDE®, Merial). Per valutare l'efficacia e la sicurezza dei due trattamenti per ciascun protocollo è stato stabilito un differente follow-up:

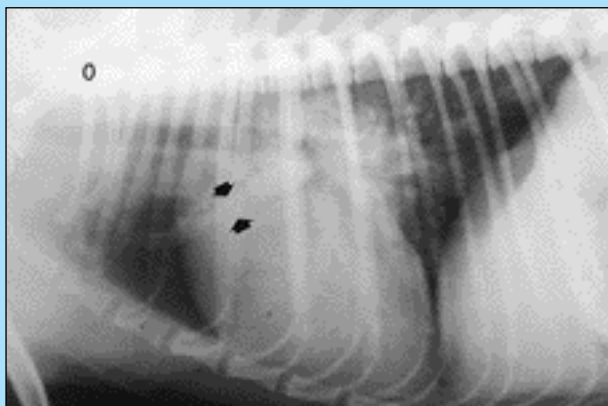


FIGURA 1 - Radiogramma del torace di un cane dello studio, proiezione latero-laterale destra. Segni di grave alterazione delle arterie polmonari: notevole ingrandimento dell'arteria polmonare lobare craniale (frecche).

Gruppo A

Giorno 0: visita clinica, esame radiografico del torace, test ELISA.

Rimozione chirurgica dei parassiti con Flexible Alligator Forceps in anestesia generale (diazepam 0,25 mg/kg e chetamina 5 mg/kg e.v.).

I parassiti estratti dalle arterie polmonari sono stati classificati in base al sesso e contati. È stato calcolato anche il loro numero in rapporto al peso vivo corporeo del paziente.

Giorno 30: visita clinica ed esame radiografico del torace

Giorno 90: visita clinica, esame radiografico del torace e test ELISA. I cani risultati positivi al test ELISA sono stati trattati con melarsomina utilizzando il dosaggio standard per la classe 2 (due dosi da 2,5 mg/kg per via intramuscolare profonda lombare a distanza di 24 ore), in associazione a riposo forzato e alla somministrazione di eparina calcica (50 U.I./kg ogni 12 ore per via sottocutanea) per 40 giorni.

Giorno 365: visita clinica, esame radiografico del torace e test ELISA.

Gruppo B

Giorno 0: visita clinica, esame radiografico del torace, test ELISA.

Trattamento adulticida con melarsomina (2,5 mg/kg intramuscolare profonda lombare).

Giorno 50: visita clinica ed esame radiografico del torace.

Giorno 50 e 51: melarsomina (2,5 mg/kg intramuscolare profonda lombare a distanza di 24 ore).

Giorno 150: visita clinica, esame radiografico del torace e test ELISA.

Giorno 365: visita clinica, esame radiografico del torace

Ai cani di questo gruppo è stata somministrata eparina calcica (50 U.I. ogni 12 ore per via sottocutanea) da 10 giorni prima del giorno 0 fino al giorno 90, e prescritto il riposo forzato.

I cani di entrambi i gruppi sono stati trattati con prednisone (1 mg/kg al giorno per via orale) nei 5 giorni precedenti la terapia per ridurre le alterazioni a carico del parenchima polmonare.

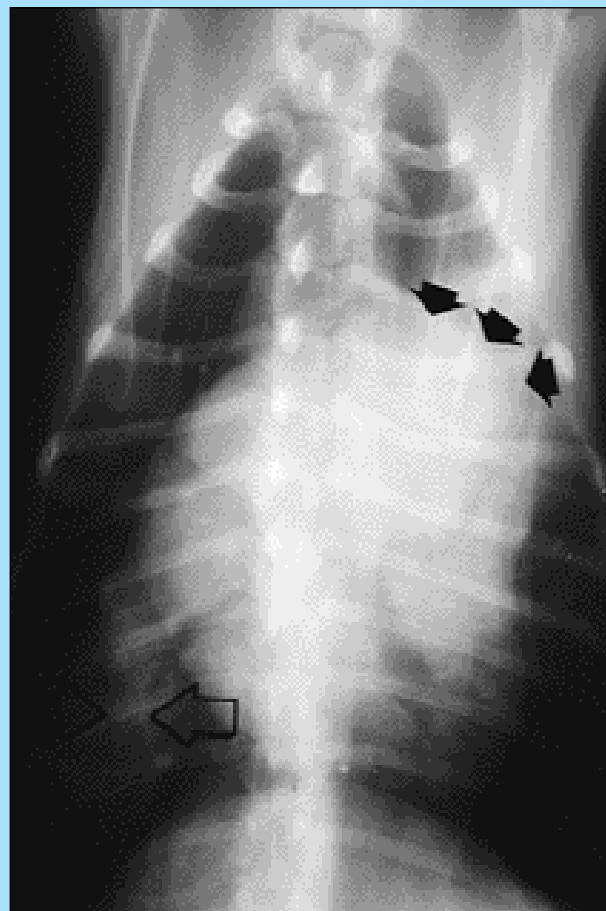


FIGURA 2 - Radiogramma del torace di un cane dello studio, proiezione ventro-dorsale. Segni di grave alterazione delle arterie polmonari: ingrandimento dell'arteria polmonare principale (le frecce piene indicano il bulbo della polmonare lungo il margine craniale del cuore) e delle arterie polmonari lobari caudali (frecce vuote).



FIGURA 3 - Ecocardiogramma di un cane dello studio, scansione parasternale destra, asse corto. Sono evidenziabili numerosi parassiti nell'arteria polmonare principale e nella sua diramazione destra.

Tutti i cani sono stati sottoposti a chemiopprofilassi con ivermectina (6 µg/kg per via orale mensilmente) durante l'intera stagione a rischio di trasmissione dei parassiti da parte delle zanzare. I cani di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a visita clinica ed esame radiografico del torace quando si sono verificati problemi in giorni diversi da quelli stabiliti nel protocollo.

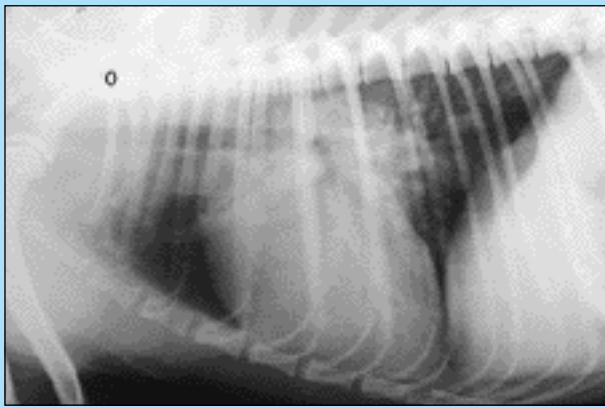


FIGURA 4 - Radiogramma del torace, proiezione latero-laterale destra, di un cane del gruppo A al giorno 0: ingrandimento dell'arteria polmonare craniale lobare e addensamenti polmonari interstiziali.

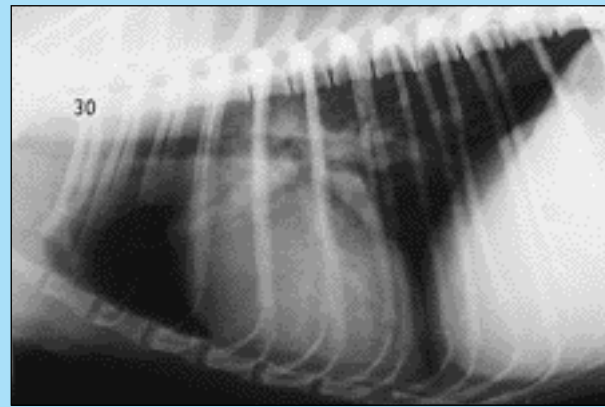


FIGURA 5 - Stesso cane della Figura 4 al giorno 30. Completa risoluzione del pattern interstiziale alterato. Ingrandimento dell'arteria polmonare lobare craniale ancora presente.

L'assegnazione dei cani ai gruppi di trattamento si è basata sulla scelta da parte del proprietario delle opzioni terapeutiche proposte, soprattutto in funzione della disponibilità economica dello stesso. I cani sono stati così distribuiti: Gruppo A, 112 cani; Gruppo B, 21 cani.

I due gruppi erano omogenei per quanto riguarda l'età (gruppo A: tra i 4 e i 14 anni, media 7,05 anni; gruppo B: tra i 4 e i 12 anni, media 7,76 anni) e il peso (gruppo A: tra i 5 e i 40 kg, media 13,74 kg; gruppo B: tra i 6 e i 32 kg, media 14,1 kg). L'efficacia dei trattamenti è stata valutata in base al risultato del test ELISA e all'interpretazione soggettiva dei segni radiografici; la sicurezza dei trattamenti è stata valutata in base alla mortalità conseguente al tromboembolismo.

RISULTATI

Gruppo A

Complicanze e mortalità. Nessun cane sottoposto ad estrazione chirurgica dei parassiti ha manifestato segni clinici di complicanze relativamente all'anestesia e all'intervento chirurgico, e la percentuale di mortalità intra e perioperatoria è stata 0%. Il tempo medio richiesto per l'intervento chirurgico è stato di circa 20 minuti. Ogni cane è stato in grado di deambulare già due ore dopo l'intervento e di alimentarsi autonomamente dopo circa 8 ore.

Solo un cane di questo gruppo è stato sottoposto ad eutanasia al giorno 280 perché erano insorti sintomi clinici di insufficienza cardiaca congestizia destra (ascite e idrotorace) refrattaria alla terapia diuretica. Il soggetto in questione era comunque risultato negativo al test ELISA al giorno 90, e inoltre non è stato possibile evidenziare alcun parassita nelle arterie polmonari alla necropsia.

La percentuale di mortalità in questo gruppo al giorno 365 è stata 0,89% (1 cane su 112).

Nessun cane ha mostrato segni clinici suggestivi di tromboembolismo durante lo studio. Le radiografie del torace hanno rivelato una completa risoluzione delle alterazioni dei patterns parenchimali polmonari in 10 cani al giorno 30 (Figg. 4 e 5), in 54 cani al giorno 90, e in tutti gli altri cani al giorno 365; gli ingrandimenti delle arterie polmonari sono tuttavia ancora presenti al termine dello studio.

Il test antigenico è risultato negativo al giorno 90 in 15 cani (13,39%); nel resto dei cani è risultato positivo con diversi livelli di antigenemia (basso livello in 17 cani e medio livello in 18 cani). Il numero di parassiti estratti chirurgicamente è stato tra 14 e 131 (media 43,375), cioè tra 2 e 8 parassiti (media 3,15) per kg di peso corporeo.

Gruppo B

Complicanze e mortalità. Due cani sono deceduti dopo la prima somministrazione di melarsomina, uno al giorno 14 per tromboembolismo e uno al giorno 16 per "sindrome della vena cava" conseguente a grave tromboembolismo (Fig. 6). In quest'ultimo cane la necropsia ha rivelato la presenza di 19 parassiti adulti (13 femmine vive e sei maschi morti) nell'atrio destro e numerosi parassiti morti, per lo più maschi, localizzati in un grosso trombo (Fig. 7) all'interno dell'arteria polmonare principale. Un cane è deceduto per tromboembolismo al giorno 60, 10 giorni dopo la terza somministrazione di melarsomina; di questo cane non è stato possibile effettuare la necropsia per mancato consenso del proprietario. In un cane, al giorno 5, è insorta una sintomatologia clinica correlata a "sindrome della vena cava" e 14 parassiti (8 femmine vive e 6 maschi morti) sono stati rimossi con Flexible Alligator Forceps dalle camere cardiache destre. Una completa risoluzione della sintomatologia clinica in questo cane si è verificata poche ore dopo la rimozione chirurgica, mentre il test antigenico è risultato negativo al giorno 90. Questo cane è stato escluso dallo studio in quanto il suo protocollo terapeutico è stato variato rispetto al protocollo del gruppo di appartenenza. Al giorno 365 la percentuale di mortalità registrata è stata del 15% (3 cani su 20), tuttavia è opportuno considerare che questo dato sarebbe potuto risultare più elevato (19%, 4 cani su 21) se si fosse incluso anche il cane sottoposto all'estrazione chirurgica in seguito all'insorgenza della "sindrome della vena cava" che in mancanza dell'adeguato trattamento chirurgico sarebbe verosimilmente andato incontro ad exitus.

Dei 17 cani sopravvissuti sei hanno manifestato segni clinici di moderata entità suggestivi di tromboembolismo polmonare al giorno 57, 59, 60, 63, 65, 66 (dagli 8 ai 16 giorni dopo l'ultima somministrazione di melarsomina) rispettiva-

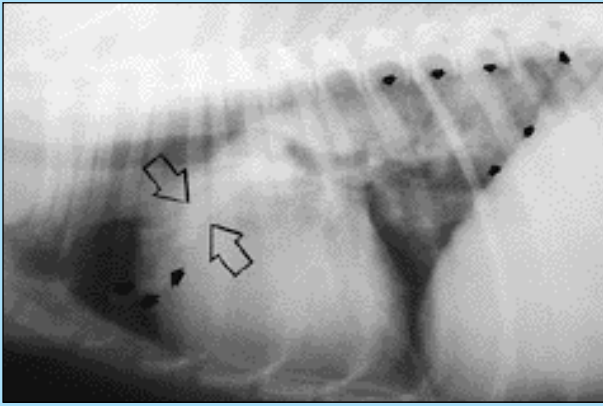


FIGURA 6 - Radiogramma del torace in proiezione latero-laterale destra del cane dello studio (gruppo B) che è morto al giorno 16 in seguito all'insorgenza della "sindrome della vena cava" conseguente a grave tromboembolismo. Ingrandimento dell'arteria polmonare lobare craniale (frecche vuote) e rinforzo dei patterns interstiziale e alveolare (frecche piene).

mente; le alterazioni radiografiche dei patterns parenchimali polmonari sono state considerate di grado lieve e in sei cani si sono risolte completamente con la somministrazione orale di prednisone (2 mg/kg al giorno per 5 giorni). Negli altri cani sopravvissuti al giorno 50 e 51 i radiogrammi del torace non hanno mostrato alcun cambiamento significativo rispetto a quelli eseguiti al giorno 0. Al giorno 365 è stata rilevata una completa risoluzione dell'alterato pattern parenchimale polmonare, mentre l'ingrandimento delle arterie polmonari lobari craniali e caudali è risultato ancora evidente in tutti i cani sopravvissuti. In tutti i cani il test ELISA è risultato negativo al giorno 150.

DISCUSSIONE

Nonostante i cani con filariosi cardiopolmonare inclusi nella classe 3 presentino segni radiografici di gravi alterazioni delle arterie polmonari, alcuni soggetti, compatibilmente con un'infestazione in atto da lungo tempo⁸, possono presentare una carica parassitaria bassa. Si tratta usualmente di soggetti anziani in cui la riduzione della carica parassitaria è avvenuta in seguito alla morte spontanea della maggior parte dei parassiti al termine del loro ciclo vitale, accompagnata da episodi ripetuti di tromboembolismo spontaneo, talora di entità subclinica ma comunque in grado di indurre un'evidente compromissione del circolo arterioso polmonare.

I cani da noi selezionati, pur presentando segni radiografici di gravi alterazioni delle arterie polmonari, evidenziavano anche un'elevata carica parassitaria, probabilmente perché esposti alla puntura delle zanzare per periodi ripetuti e non ancora sufficientemente anziani per aver subito la morte naturale della maggior parte dei parassiti. È evidente che in questi cani il rischio di un tromboembolismo polmonare conseguente al trattamento adulticida può essere più elevato che in altri casi normalmente inclusi in classe 3.

La classe di pazienti selezionata può essere sotto questo aspetto considerata una frazione selezionata dei soggetti inclusi in classe 3 con rischio tromboembolico particolarmente elevato.



FIGURA 7 - Trombo di notevoli dimensioni rinvenuto nell'arteria polmonare principale del cane della Figura 6.

Per quanto riguarda l'efficacia della terapia con melarsomina in questo studio i risultati coincidono con quelli riportati in letteratura^{9,10,7}. Questo dato è stato confermato dai risultati del test antigenico risultati negativi in tutti i cani al giorno 150. Anche le complicanze di natura tromboembolica che si sono verificate durante questo studio dopo il trattamento adulticida e la conseguente mortalità sono le stesse descritte in letteratura. Il protocollo del gruppo A, cioè il trattamento chirurgico eventualmente seguito da trattamento con melarsomina (modalità di dosaggio per la classe 2) ha garantito la stessa efficacia ottenuta dal trattamento con la sola melarsomina (modalità di dosaggio per la classe 3). Infatti tutti i cani di questo gruppo sono risultati negativi al test antigenico al giorno 365; in particolare 15 cani sono risultati negativi al test al giorno 90, per cui non è stato necessario ricorrere al trattamento con melarsomina dopo la rimozione chirurgica, mentre il resto dei cani, trattati al giorno 90 con melarsomina perché ancora positivi al test, sono risultati negativi al giorno 365.

La mortalità al giorno 365 è stata sensibilmente inferiore nei cani trattati chirurgicamente rispetto alla mortalità nei cani trattati con la terapia adulticida. Inoltre i cani trattati con melarsomina al giorno 90 non hanno mostrato segni clinici o radiografici suggestivi di tromboembolismo anche se sono stati trattati al dosaggio standard per la classe 2, questo probabilmente in correlazione alla drastica riduzione della massa parassitaria ottenuta con l'estrazione chirurgica.

Questo aspetto conferma l'importanza della carica parassitaria nel causare tromboembolismo dopo un trattamento aduicida. Un miglioramento dei segni radiografici è stato rilevato in molti cani (giorno 30), e ciò potrebbe corrispondere ad un miglioramento della sintomatologia clinica più rapido. I segni radiografici sono stati considerati i dati più significativamente oggettivi per valutare l'entità e l'eventuale risoluzione del tromboembolismo polmonare. La rimozione chirurgica dei parassiti sembra ridurre la mortalità da tromboembolismo conseguente al trattamento (0,89%) se si confronta con i risultati del gruppo A (mortalità del 15%); nell'unico cane morto l'efficacia è stata comunque del 100% (test antigenico negativo al giorno 90 e nessun parassita rilevato all'esame necroscopico), e in ogni caso la necropsia sembra dimostrare che la morte è avvenuta per la gravità delle preesistenti alterazioni polmonari, e non per alterazioni correlate alla terapia effettuata.

I risultati ottenuti con la terapia chirurgica con Flexible Alligator Forceps nei casi da noi selezionati dimostra che questo trattamento può essere una buona alternativa al trattamento con melarsomina utilizzata al dosaggio modificato per la classe 3 perché comporta la stessa efficacia e una considerevole riduzione della mortalità correlata ad una minore frequenza e gravità degli episodi di tromboembolismo polmonare.

Inoltre è opportuno considerare che la percentuale di cani che presentano una residua carica parassitaria dopo estrazione chirurgica potrebbe essere minore rispetto a quella da noi riportata. La presenza di antigeni circolanti è stata valutata in questo studio dopo 90 giorni dall'intervento chirurgico, non esistendo dati certi riguardo i tempi di persistenza degli antigeni delle macrofilarie eliminate con la terapia chirurgica. Recenti dati sperimentali sembrano tuttavia suggerire che dopo rimozione chirurgica delle macrofilarie gli antigeni preesistenti possono essere rilevati fino a 4 mesi dopo l'eliminazione dell'intera carica parassitaria (H. Kitagawa, comunicazione personale).

Parole chiave

Filariosi cardiopolmonare cane - chirurgia - efficacia - sicurezza.

Bibliografia

1. Atwell RB, Searle CEA. The aduicidal efficacy and safety of RM340 in a field trial. Soll MD, ed. Proceedings of the Heartworm Symposium '92. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1992; 249-51.
2. Case JL, Tanner PA, Jeister DM, Meo NJ. A Clinical Field Trial of Melarsomine Dihydrochloride (RM340) in Dogs with Severe (Class 3) Heartworm Disease. Soll MD, ed. Proceedings of the Heartworm Symposium '92. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1992; 243-50.
3. Di Sacco B, Vezzoni A. Clinical classification of heartworm disease for the purpose of adding objectivity to the assessment of therapeutic efficacy of aduicidal drugs in the field. Soll MD, ed. Proceedings of the Heartworm Symposium '92. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1992; 209-14.
4. Dunavent B, Keister DM, Tanner P, Sanders R. Correlation between heartworm disease classification, serum antigen concentration, and associated clinical pathology values. Proceedings of the '95 Heartworm Symposium, Auburn, AL: American Heartworm Society, 1995; 221-31.
5. Ishihara K, Sasaki Y, Kitagawa H, Hayama M. Clinical Effects after Heartworm Removal from Pulmonary Arteries using Flexible Alligator Forceps in Dogs with Common Dirofilaria. Jpn J Vet Sci 1988; 50(3): 723-730.
6. Sasaki Y, Kitagawa H, Ishihara K, Masegi T. Improvement in Pulmonary Arterial Lesions after Heartworm Removal using Flexible Alligator Forceps. Jpn J Vet Sci 1990; 52(4): 743-752.
7. Keister DM, Tanner PA, Meo, NJ. Immiticide. Review of discovery, development, and utility. Proceedings of the '95 Heartworm Symposium. American Heartworm Society, Auburn, AL, 1995; 201-19.
8. Rawlings, CA, Raynaud, JP, Lewis R, Duncan RJ. Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiacetarsamide vs melarsomine dihydrochloride treatment of Dirofilaria immitis infection in dogs. Am. Vet. Res 54.: 920-25.
9. 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 1993; 54:914-9.
10. Vezzoni A, Genchi C, Raynaud JP. Aduicidal efficacy of RM340 in dogs with mild and severe natural infections. Soll MD, ed. Proceedings of the Heartworm Symposium '92. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1992; 231-40.