



FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Trabalho de Conclusão de Residência

**POSTITE GRANULOMATOSA CAUSADA POR *Halicephalobus gingivalis*
EM ASSOCIAÇÃO A CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS PENIANO
EM UM EQUINO: ASPECTOS CLÍNICO-ANATOMOPATOLÓGICOS**

Jamile Macedo Garcia

São Paulo

2019

30 **POSTITE GRANULOMATOSA CAUSADA POR *Halicephalobus gingivalis* EM**
31 **ASSOCIAÇÃO A CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS PENIANO EM UM**
32 **EQUINO: ASPECTOS CLÍNICO-ANATOMOPATOLÓGICOS**

33

34 Jamile M. Garcia¹; Manuella de B. Camarotti²; Julio D. Spagnolo²; Carla B. Belli²; José L.
35 C. Dias¹; Lilian R. M. de Sá^{1*}.

36 ¹Serviço de Patologia Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade
37 de São Paulo, São Paulo, Brasil.

38 ²Serviço de Cirurgia de Grandes Animais, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia,
39 Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

40

41 **Resumo**

42 Inflamação na genitália externa causada por *Halicephalobus gingivalis* é um dos
43 diagnósticos diferenciais de carcinoma de células escamosas genital em equinos. *H. gingivalis* é um
44 nematoide de vida livre que ocasiona encefalite parasitária fatal em equinos e humanos e que
45 eventualmente também pode ser diagnosticado em rins, linfonodos, pulmões e mucosa genital e
46 ocular. O objetivo consistiu em caracterizar as alterações clínicas e anatomopatológicas ocasionadas
47 por *Halicephalobus gingivalis* em prepúcio e em acometimento concomitante com carcinoma de
48 células escamosas peniano em equino. Um cavalo, macho, de 15 anos de idade, com formações
49 evidenciadas há 20 dias no prepúcio e pênis e sem outras manifestações clínicas, teve essas
50 formações cirurgicamente excisadas. A análise histopatológica revelou postite granulomatosa por
51 *Halicephalobus gingivalis* e carcinoma de células escamosas ulcerado peniano. O animal teve
52 evolução clínica-cirúrgica satisfatória e não ocorreu recidiva ou disseminação do parasita após seis
53 meses de acompanhamento. Considerações sobre a porta de entrada, tratamento, potencial
54 zoonótico e a importância do médico veterinário em Saúde Pública foram destacadas, pois esse

profissional é um dos responsáveis pela divulgação de informações sobre halicefalobíase e outras zoonoses para os demais profissionais que lidam com equinos.

Palavras-chave: *Halicephalobus gingivalis*, genital, diagnóstico, patologia, zoonoses.

Abstract

Inflammation of external genitalia caused by *Halicephalobus gingivalis* is one of the differential diagnoses of genital squamous cell carcinoma in horses. *H. gingivalis* is a free-living nematode that causes fatal parasitic encephalitis in horses and humans and can eventually also be diagnosed in the kidneys, lymph nodes, lungs, and genital and ocular mucosa. The objective was characterization of the clinical and pathological lesions caused by *Halicephalobus gingivalis* of the prepuce in concomitant involvement with squamous cell carcinoma of the penis in an equine. A 15-year-old male horse with prepuce and penis formations for 20 days, without other clinical manifestations, had these formations surgically excised. Histopathological analysis revealed granulomatous posthitis by *Halicephalobus gingivalis* and ulcerated squamous cell carcinoma in the penis. The animal had a satisfactory clinical and surgical evolution and there was no recurrence or spread of the parasite after six months of follow-up. Considerations about the gateway, treatment, zoonotic potential and the importance of the veterinarian in Public Health were highlighted, as this professional is responsible for disseminating information about halicephalobiasis and other zoonoses to other professionals dealing with horses.

Key words: *Halicephalobus gingivalis*, genital, diagnosis, pathology, zoonosis.

Number of words:

Abstract: 181

Number of figures: 5

81 **Correspondence:** L. R. M. Sá. Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine and Animal
82 Science, University of São Paulo, Brazil. Email: liliansa@usp.br

83

84 INTRODUÇÃO

85 *Halicephalobus gingivalis*, previamente classificado como *Micronema deletrix* ou
86 *Halicephalobus deletrix*, é nematoide de vida livre encontrado principalmente no solo e em matéria
87 orgânica em decomposição (21, 34, 38). Este parasita possui distribuição mundial, com potencial
88 zoonótico (12), existindo atualmente mais de 100 casos relatados em equídeos e em seres humanos
89 em diversos países, como Estados Unidos da América, Portugal, Brasil, Itália e recentemente no
90 leste europeu (6, 22, 24, 28, 36, 39). Há relato de acometimento de burros (*Equus asinus*) (33),
91 pôneis (*Equus caballus*) (2), zebra (*Equus grevyi*) (13) e de bovinos (*Bos taurus*) (7). A maioria dos
92 casos humanos e de equídeos são fatais devido ao quadro de meningoencefalite (15, 18, 22, 25, 41).
93 A halicefalobiase acomete o sistema nervoso e também há disseminação para rins, cavidades nasal e
94 oral, linfonodos, pulmões, olhos, coração, vasos sanguíneos, testículos, fígado, estômago, ossos e
95 prepúcio (2, 5, 6, 8, 11, 13).

96 O *H. gingivalis* pertence à ordem Rhabditida, superfamília Rhabditoidea, família
97 Panagrolaimidae (1, 24, 40) sendo uma das oito espécies do gênero *Halicephalobus*. As outras
98 espécies são *H. limuli*; *H. similigaster*; *H. minutum*; *H. parvum*; *H. palmaris*; *H. intermedia* e *H.*
99 *laticauda* (1, 24). O *H. gingivalis* é diferenciado dos demais membros do gênero por características
100 morfológicas, logo, é necessário que parasitas adultos estejam presentes na amostra histológica para
101 determinação da espécie (25), mas, ainda assim, análises moleculares podem ser implementadas
102 para identificação definitiva da espécie (39).

103 Informações referentes à biologia do *H. gingivalis* permanecem desconhecidas, tais como
104 via de transmissão e forma de disseminação pelo corpo do hospedeiro (5). Autores sugerem que o
105 nematoide precisa penetrar por lesões pré-existentes para dar início ao quadro (5), e que
106 posteriormente o parasita atinge o encéfalo e demais órgãos internos por disseminação

107 hematogênica e linfogênica (34). Entretanto, o ciclo de vida permanece parcialmente desconhecido
108 e sabe-se que o parasito se reproduz assexuadamente por partenogênese, pois são evidenciados
109 ovos, larvas e apenas fêmeas adultas no tecido do vertebrado (30).

110 As manifestações clínicas nos cavalos são extremamente variáveis, a depender de qual órgão
111 o parasita está acometendo, como por exemplo, no cérebro: as manifestações mais comuns são
112 ataxia, cegueira, incoordenação, excitação, desorientação, apatia, hemiparesia (11, 22, 28, 36, 37,
113 41). Outras manifestações clínicas incluem febre, disfunção renal, blefaroespasma, uveíte, ptose
114 palpebral, labial e auricular (15, 36). O curso clínico da doença costuma ser rápido, variando de
115 quatro dias a seis semanas no equino (15, 36, 41).

116 O diagnóstico da doença tende a ser *post-mortem* por meio do exame histopatológico de
117 fragmentos coletados durante a necropsia (18, 22, 25, 28, 36, 41) e mesmo nos casos de diagnóstico
118 antes da morte, a progressão da doença pode ser extremamente rápida e, devido à ausência de
119 resposta à terapia anti-helmíntica, a evolução fatal ocorre na maioria dos casos (11, 15, 29).
120 Atualmente, o único exame capaz de diagnosticar o *H. gingivalis* e que é aplicável a uma rotina
121 hospitalar é o exame histopatológico de lesões macroscopicamente visíveis (28). Existem exames
122 moleculares capazes de identificar o nematoide, porém não é realizado de rotina nos centros de
123 diagnóstico (14, 28). Nem sempre a utilização de exames de imagem em cavalos, como tomografia
124 computadorizada, é suficiente para visualização de lesões em órgãos internos, já que em algumas
125 situações a lesão é diagnosticada apenas microscopicamente (11, 17). Em casos de animais com
126 manifestação em trato urinário, é possível pesquisar a presença de parasitas na urina (15). O mesmo
127 ocorre com animais machos com alterações na genitália externa ou testiculares, que podem
128 apresentar parasitas no sêmen (15).

129 Existem poucos relatos de sucesso no tratamento clínico desta doença em cavalos. Autores
130 utilizaram ivermectina associada, ou não, a dietilcarbamazina (6, 27). Na grande maioria dos casos,
131 o tratamento não é bem-sucedido, principalmente naqueles em que o parasita dissemina e atinge
132 encéfalo. Nestas situações, a mortalidade é de 100%, mesmo em animais tratados com anti-

133 helmínticos (8, 11, 15, 29), uma vez que o fármaco não atravessa a barreira hematoencefálica em
134 concentrações satisfatórias, e também pela baixa sensibilidade do *H. gingivalis* aos fármacos (9, 15,
135 31, 32).

136 O carcinoma de células escamosas (CEC) é uma neoplasia cutânea, ou de mucosas ou da
137 transição mucocutânea, comum em equinos e caracterizado por cordões de queratinócitos
138 neoplásicos que invadem os tecidos adjacentes com formação de pérolas córneas (5, 34). Os locais
139 mais acometidos são face, região periocular, região perianal e genital, prepúcio e pênis (5). O
140 esmegma tem sido relacionado ao desenvolvimento de CEC prepucial nestes animais (5). Processos
141 inflamatórios infectoparasitários podem estar associados à neoplasia, como infecções por bactérias
142 oportunistas, fungos (*Pythium insidiosum*, *Basidiobolus haptosporus*) e *Habronema* (34). As lesões
143 costumam ser solitárias e pobremente circunscritas, que dificultam a excisão cirúrgica e
144 proporcionam mau prognóstico (34).

145 O objetivo deste relato consistiu em caracterizar as alterações clínicas e anatomopatológicas
146 ocasionadas por *Halicephalobus gingivalis* em prepúcio em acometimento concomitante com
147 carcinoma de células escamosas peniano em equino e destacar a importância do profissional
148 veterinário.

149

150 **RELATO DE CASO**

151 Um equino de 15 anos de idade, macho, Pampa, foi admitido no Serviço de Cirurgia de
152 Equinos do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
153 Universidade de São Paulo (HOVET/USP), com histórico de formação nodular recoberta por
154 mucosa pigmentada e medindo 6,5 x 3,5 x 3,0 cm, localizada em prepúcio e outra ulcerada em
155 pênis, medindo aproximadamente 6,5 x 6,0 x 2,5 cm. De acordo com o proprietário, o animal foi
156 tratado há 20 dias com antimicrobiano a base de sulfadiazina em associação à trimetoprim oral,
157 duas vezes ao dia, e lesões foram lavadas com sabão e água e foi aplicada pomada tópica
158 cicatrizante Ganadol[®] duas vezes ao dia. As formações exibiam contato entre si, quando o pênis

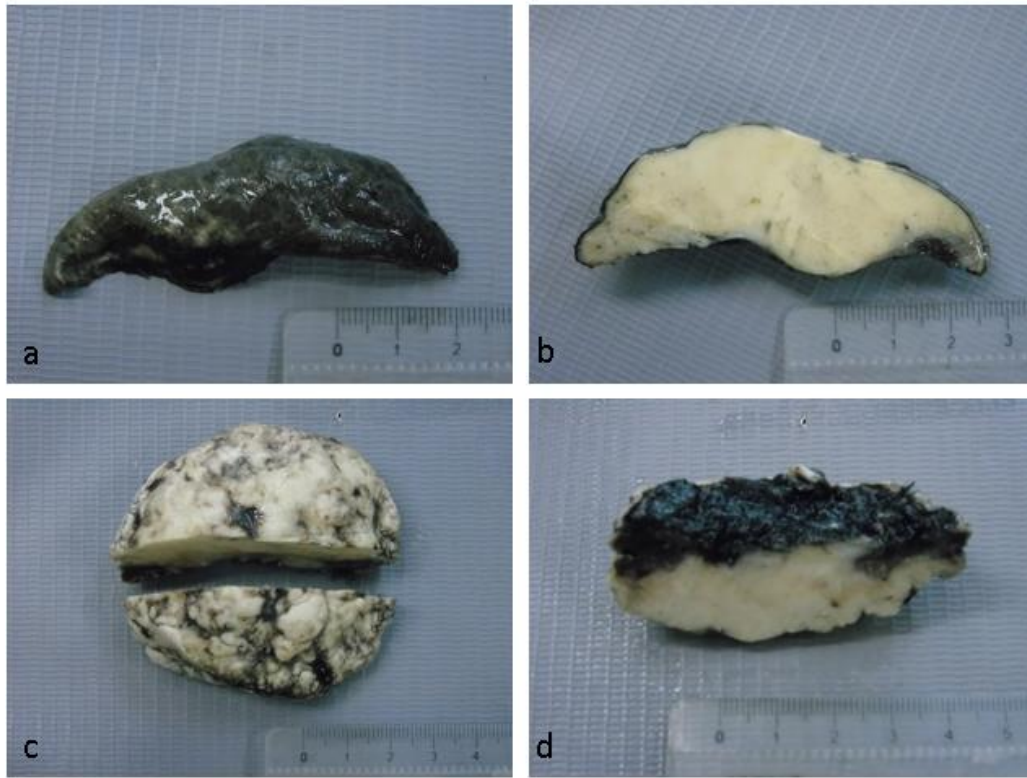
estava retraído (figura1). No exame clínico, não foi observado acometimento cutâneo ou de mucosa em outros locais e ausência de alterações neurológicas, urinárias ou de comprometimento sistêmico. Foi realizado exame citológico por agulha fina, com lâminas coradas com panótico rápido, porém as amostras não foram representativas para o diagnóstico. No mesmo dia, o cavalo foi submetido à sedação e anestesia local para excisão cirúrgica das formações. O exame histopatológico das amostras foi realizado junto ao Serviço de Patologia Animal do HOVET. No pós-cirúrgico, o curativo foi trocado duas vezes ao dia e a ferida lavada com solução fisiológica, seguida de aplicação de antimicrobiano tópico (Rifocina spray® e Tanidil®).



Figura 1. Apresentação clínica das formações em prepúcio e pênis. 1a. Formações no prepúcio (seta), recoberta por mucosa pigmentada, superfície regular e medindo aproximadamente 6,5 x 3,5 x 3,0 cm, e no pênis (asterisco), lesão ovalada ulcerada e infiltrada, medindo 6,5 x 6,0 x 2,5 cm, localizada na porção lateral esquerda do pênis distando aproximadamente 2,5 cm da glândula. 2b. Aspecto da genitália externa com o pênis retraído, mas na qual a formação prepucial pode ser visibilizada (ponta de seta).

Macroscopicamente, a formação do prepúcio media 7,6 x 3,5 x 2,5 cm e apresentava coloração enegrecida externa, consistência firme e superfície irregular após fixação em formol tamponado 10% (figura 2a). Ao corte, a consistência era firme, superfície sólida de 7,6 x 3,5 cm e

178 coloração amarelo-esbranquiçada (figura 2b). A formação do pênis media 7,6 x 6,5 x 2,3 cm,
179 consistência firme, coloração castanho-esbranquiçada, superfície irregular e ulcerada (figura 2c).
180 Ao corte, a consistência era firme, coloração esbranquiçada e superfície sólida de 7,6 x 6,5 cm
181 (figura 2d).

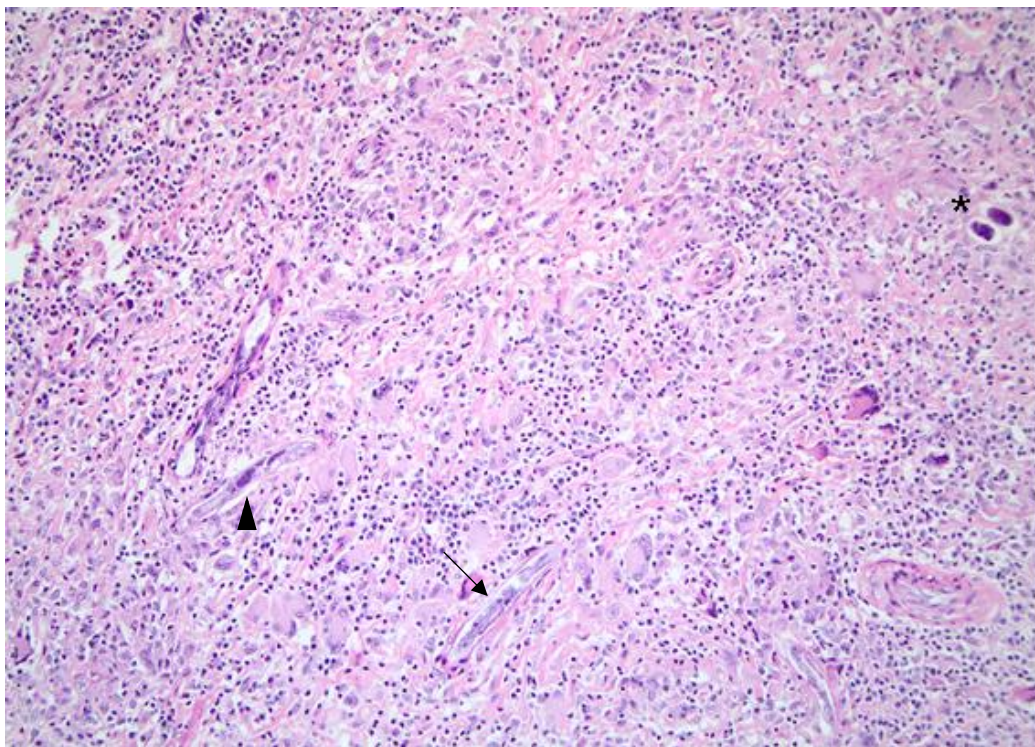


182
183 Figura 2. Formações em prepúcio e pênis do equino. 2a – Superfície externa da formação em prepúcio, enegrecida e
184 com superfície irregular; 2b – Superfície de corte da formação em prepúcio, superfície regular sólida e coloração
185 amarelo-esbranquiçada; 2c – Superfície externa da formação em pênis, superfície ulcerada, irregular e coloração
186 castanho-esbranquiçada; 2d – Superfície de corte da formação do pênis, superfície sólida regular e coloração
187 esbranquiçada.

188
189 Os fragmentos representativos das formações foram processados histologicamente com
190 inclusão em parafina, cortes em 5 μ m e secções coradas em hematoxilina e eosina para exame em
191 microscopia óptica utilizando microscópio DM750, Leica, Alemanha. Microscopicamente, as
192 amostras do prepúcio foram caracterizadas por infiltrado difuso e marcante de histiócitos
193 epitelioides, células gigantes multinucleadas, menor número de linfócitos e plasmócitos, e raros
194 neutrófilos e eosinófilos. De entremeio, foi observado grande número de parasitos nematoides em

195 diferentes estágios de desenvolvimento, compostos por ovos, larvas e fêmeas adultas (Figura 3). O
196 nematoide adulto apresentava 250 a 460 μm de comprimento, esôfago rabditoide dividido em
197 corpo, istmo e bulbo (figura 4a), ovário dorsoflexionado e útero único ventroflexionado (figura 4b),
198 por vezes apresentando um ovo desenvolvido em aumento de 400x, que mede aproximadamente 40
199 a 55 μm . O diagnóstico morfológico da formação foi definido como postite granulomatosa, difusa,
200 marcante, e larvas, ovos e fêmeas adultas de parasita nematoide compatível com *Halicephalobus*
201 *gingivalis* intralesionais. Quanto às amostras da formação peniana, foi diagnosticado proliferação
202 neoplásica maligna de queratinócitos arranjados em ninhos e traves anastomosadas, de crescimento
203 invasivo, com formação de pérolas córneas de entremeio e trechos de ulceração com exsudação
204 neutrofílica, cujo diagnóstico foi carcinoma de células escamosas bem diferenciado ulcerado
205 (Figura 5).

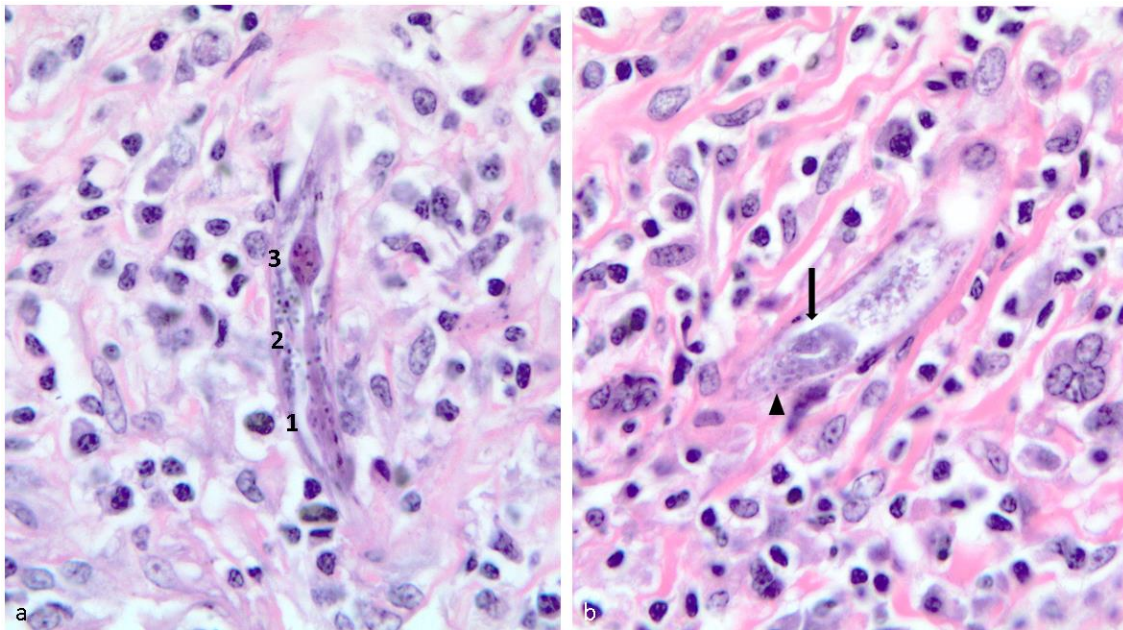
206



207

208 Figura 3. Fotomicrografia de formação em prepúcio. Infiltrado inflamatório composto predominantemente por
209 histiócitos epitelioides e células gigantes multinucleadas, além de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos. De
210 entremeio, é possível observar a presença de ovos (asterisco), larvas (seta) e fêmeas adultas (pontas de seta). Aumento:
211 200x.

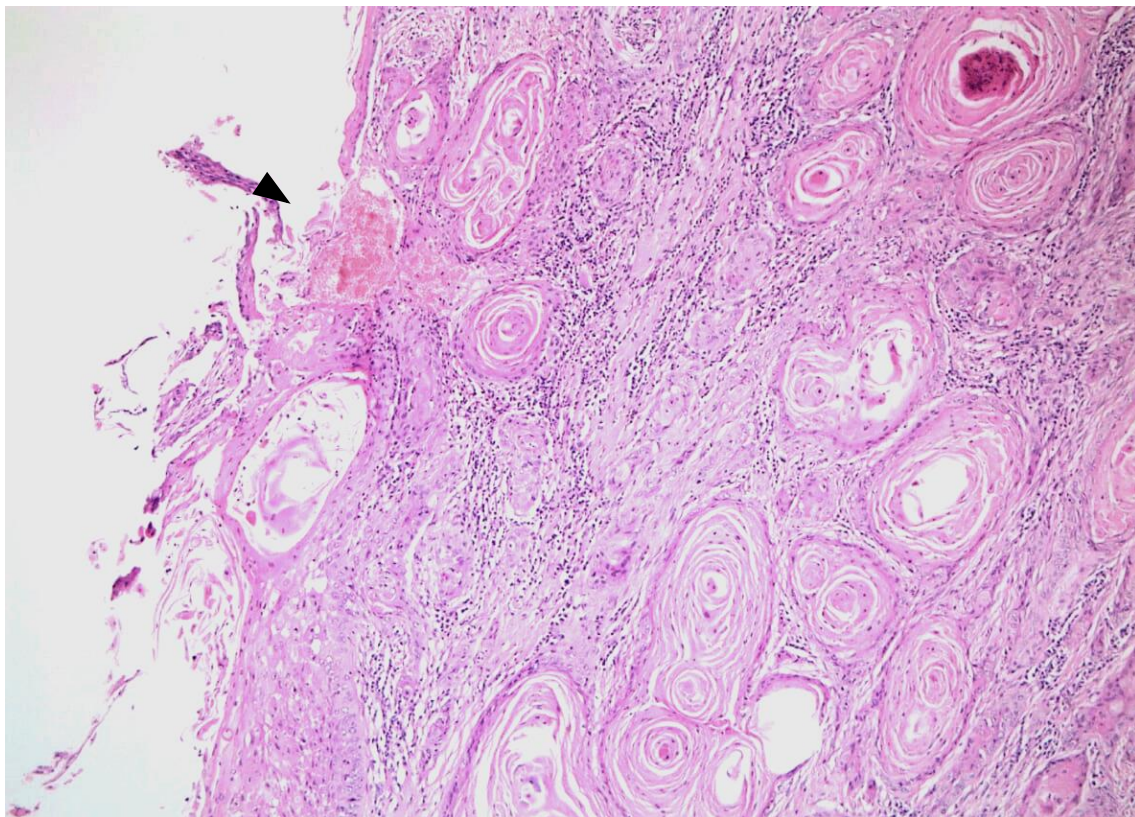
212



213

214 Figura 4. Aspectos morfológicos do *Halicephalobus gingivalis* em corte histológico de prepúcio. 4a. Observar esôfago
 215 rabditoide, composto por corpo (1), istmo (2) e bulbo (3). Aumento: 1000x. 4b. Esta espécie apresenta ovário único
 216 dorsoflexionado (seta) e útero ventroflexionado (ponta de seta). Aumento: 1000x.

217



218

219 Figura 5. Fotomicrografia de formação em pênis. Carcinoma de células escamosas ulcerado caracterizado por
 220 proliferação de queratinócitos neoplásicos arranjados em ninhos e traves anastomosadas, formando diversas pérolas
 221 córneas e com trecho de ulceração (ponta de seta). Aumento: 200x.

DISCUSSÃO

Foi caracterizada pela primeira vez em cavalo acometimento concomitante de halicefalobíase em prepúcio e CCE em pênis, com tratamento cirúrgico e evolução satisfatória sem disseminação e recidiva local. Existem três outros relatos da presença deste parasita no prepúcio de cavalo (6, 20, 26), sendo este o quarto descrito no mundo e primeiro no Brasil.

Clinicamente, ou macroscopicamente, as lesões por *H. gingivalis* podem ser extremamente variáveis e dependentes dos órgãos afetados e do grau de comprometimento. Os cavalos com postite parasitária descritos previamente exibiam como sinal clínico apenas as formações prepuciais, sem manifestação sistêmica ou neurológica (6, 20, 26), da mesma forma que aqui, que apenas diferiu dos demais, pois também apresentava processo neoplásico ulcerado no pênis. Os autores descrevem as lesões por *H. gingivalis* como nódulos múltiplos e de tamanhos variados, e com intervalo médio entre 0,5 a 8 cm (6, 20, 26). O caso estudado exibiu formação única medindo 7,6 x 3,5 x 2,5 cm e não ulcerado.

O diagnóstico clínico e anatomopatológico de halicefalobíase em cavalos é um desafio. Nos casos de lesões nodulares cutâneas e/ou em mucosas, o processo granulomatoso deverá ser considerado entre os potenciais diferenciais, como habronemose, pitiose, micobacterioses atípicas e reações a corpo estranho (34), além de neoplasias como o CEC (16). Os métodos de diagnósticos de lesões nodulares, ulceradas ou não, incluem citopatologia de amostras aspiradas por agulha fina, exame histopatológico de biópsias incisionais ou excisionais e exame molecular (34). O diagnóstico clínico inicial aqui considerou doença neoplásica e, por serem nodulares e aparentes, foi realizado citologia e excisão cirúrgica completa. Porém, na citologia não foi obtida amostra representativa da lesão que permitisse o diagnóstico ou a suspeita de processo infectoparasitário. Na literatura consultada, o citodiagnóstico não foi utilizado em nenhum dos casos relatados para demonstrar o processo inflamatório ou a presença do parasita. O diagnóstico definitivo foi o exame histopatológico do fragmento do nódulo, tanto para a postite granulomatosa parasitária, como para o CEC. Este é o único exame aplicável a uma rotina hospitalar capaz de diagnosticar o *H. gingivalis*

248 (28), mesmo que o diagnóstico ocorra predominantemente em amostras *post-mortem* (18, 22, 25,
249 28, 36, 41).

250 Os aspectos morfológicos das formas parasitárias associados ao processo inflamatório
251 característico foram utilizados na determinação do agente etiológico da postite deste cavalo.
252 Destacam-se o esôfago rabditiforme, o ovário dorsoflexionado e, por último, cauda cônica
253 pontiaguda, as principais características morfológicas que permitem identificar a espécie *H.*
254 *gingivalis* em cortes histológicos (1, 6).

255 Entre os principais diagnósticos diferenciais do *H. gingivalis* na pele do equino estão
256 incluídos dois rabditídeos, *Cephalobus sp.* e *Strongyloides westerii* (6). Ambos podem ser
257 diferenciados do *H. gingivalis* pela morfologia (34). No caso do *Cephalobus sp.*, este possui
258 diferenças na extremidade posterior e no esôfago, que apresenta uma proporção maior de corpo para
259 istmo (10, 34). Já o *Strongyloides westerii* não apresenta ovos de entremeio ao processo
260 inflamatório, uma vez que apenas larvas penetram a pele (4, 34). Existem outros agentes
261 etiológicos, que ocorrem mais comumente no prepúcio do equino e que causam processo
262 inflamatório granulomatoso semelhante, como habronemose e pitiose, porém estes são facilmente
263 diferenciados no exame histopatológico por se tratarem de organismos de morfologicamente muito
264 distintos.

265 A proximidade entre as lesões do prepúcio e do pênis sugere possibilidade de facilitação de
266 infecção pelo nematoídeo, já que, quando o pênis estava retraído, o CEC permanecia em íntimo
267 contato com a mucosa prepucial adjacente ao desenvolvimento da postite granulomatosa. A
268 exposição do pênis devido à formação facilitava o contato do local com o solo. Acredita-se que a
269 exposição ao parasita tenha ocorrido enquanto o animal estava no pasto. Com a eventual retração do
270 pênis, o nematódeo pode ter sido carregado até o prepúcio, onde penetrou através da mucosa e se
271 instalou. Ainda é desconhecida qual é a porta de entrada do parasita no organismo e como ocorre a
272 disseminação deste. Relatos sugerem que a entrada do parasita se dá através de mucosas lesionadas
273 (1, 6, 27), como no caso descrito aqui. Entretanto, uma lesão pode não ser aparente durante o exame

274 clínico, explicando casos em que não foram observadas lacerações nas mucosas (22, 28). O presente
275 animal apresentava carcinoma espinocelular ulcerado próximo ao local onde o processo infeccioso
276 estava instalado, sendo esta considerada como uma possível porta de entrada para o parasita, além
277 da própria mucosa prepucial.

278 O tratamento baseado unicamente no procedimento cirúrgico foi suficiente para controle da
279 doença no animal, que não apresentou recidiva ou manifestações clínicas sistêmicas desde então,
280 passando-se seis meses dos procedimentos clinico-cirúrgicos. Em literatura, nos poucos casos de
281 sucesso no tratamento da halicefalobiase, foi utilizado principalmente protocolos a base de
282 ivermectina, que podia ser associada ou não a outros medicamentos ou ao procedimento cirúrgico
283 (6, 20).

284 Em seres humanos, existem cerca de oito casos de *H. gingivalis* relatados, todos levaram o
285 paciente ao óbito devido meningoencefalite parasitária (3, 12, 18, 19, 23, 25, 35), porém nenhum
286 devido ao contato direto com cavalos acometidos. Entretanto, já foi descrito caso letal de criança
287 acometida por contato com fezes contaminadas de cavalos (12).

288 A infecção por esse parasita é considerada rara, mas de importância para equinos. A
289 halicefalobiase está entre as enfermidades ocupacionais de potencial zoonótico (12) e esse fato faz
290 com que o médico veterinário tenha um papel fundamental no controle e prevenção dos quadros
291 humanos. As medidas sanitárias, os bons hábitos de higiene e proteção dos trabalhadores e médicos
292 veterinários que lidam com equinos, excretas e outras amostras desses animais são prerrogativas
293 para o controle e prevenção de halicefalobíases e outras doenças com características de transmissão
294 similares.

295

296 CONCLUSÃO

297 Por fim, postite granulomatosa por *H. gingivalis* pode ser incluída entre os diagnósticos
298 diferenciais de lesões nodulares prepuciais e penianas em equinos e o potencial zoonótico deve ser
299 sempre considerado ao examinar fisicamente lesões com tais características, que requerem formas

300 complementares de diagnóstico, como citologia e histopatologia. Assim, a caracterização clínica e
 301 anatomopatológica de acometimento infectoparasitário e neoplásico concomitante representa
 302 excelente ferramenta para estudos futuros específicos sobre o agente, sua biologia, via de
 303 transmissão, patogenia, disseminação, distribuição, prevalência e importância em saúde pública.

304

305 **Declaration of Conflicting Interests**

306 The authors declare no conflicts of interest with respect to publication of this manuscript.

307

308 **Funding**

309 This study was partially funded by Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e
 310 Zootecnia da Universidade de São Paulo (HOVET/USP).

311

312

313 **REFERÊNCIAS**

- 314 1. ANDERSON, RC; LINDER, KE; PEREGRINE AS. *Halicephalobus gingivalis* (Stefanski,
 315 1954) from a fatal infection in a horse in Ontario, Canada with comments on the validity of *H.*
 316 *deletrix* and a review of the genus. Parasite. 1998; 5: 255-261.
- 317 2. AKAGAMI, M; SHIBAHARA, T; YOSHIGA, T; TAKANA, N; YAGUCHI, Y; ONUKI, T;
 318 KONDO, T; YAMANAKA, T; KUBO, M. Granulomatous nephritis and
 319 meningoencephalomyelitis caused by *Halicephalobus gingivalis* in a Pony Gelding. J. Vet.
 320 Med. Sci. 2007; 11: 1187-1190.
- 321 3. ANWAR, MA; GOKOZAN, HN; BALL, MK; OTERO, J; McGWIRE, BS. Fatal human
 322 eosinophilic meningo-encephalitis caused by CNS co-infection with *Halicephalobus gingivalis*
 323 and West Nile virus. Parasitol Int. 2015; 64: 417-420.
- 324 4. BOWMAN, DD. Georgis Parasitologia veterinária. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.p.182.

- 325 5. CANTILE, C; YOUSSEF, S. Nervous System. In: MAXIE MG, editor. Jubb, Kennedy &
326 Palmer's Pathology of domestic animals. 6th edition. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 390.
- 327 6. DUNN, DG; GARDINER, CH; DRALLE, KR; THILSTED, JP. Nodular granulomatous
328 pothitis caused by *Halicephalobus gingivalis* (syn. *Micronema*) sp. In a horse. Vet Pathol.
329 1993; 30: 207-208.
- 330 7. ENEMARK, HL; HANSEN, MS; JENSEN, TK; LARSEN, G; AL-SABI, MNS. An outbreak of
331 bovine meningoencephalomyelitis with identificativo of *Halicephalobus gingivalis*. Vet
332 Parasitol. 2016; 218: 82-86.
- 333 8. FERGUSON, R; DREUMEL, TV; KEYSTONE, JS; MANNING, A; MALATESTINIC, A;
334 CASWELL, JL; PEREGRINE, AS. Unsuccesful treatment of a horse with mandibular
335 granulomatous osteomyelitis due to *Halicephalobus gingivalis*. Can Vet J. 2008; 49: 1099-1103.
- 336 9. FONDERIE, P; BERT, W; HENDRICKX, F; HUTHOOFD, W; MOENS, T. Anthelmintic
337 tolerance in free-living and facultative arasitic isolates of *Halicephalobus* (Panagrolaimidae).
338 Parasitology. 2012; 139: 1301-1308.
- 339 10. GREINER, EC; CALDERWOOD MAYS, MB; SMART Jr., GC; WEISBRODE, SE.
340 Verminous mastites in a mare caused by a free-living nematode. J Parasitol. 1991; 77(2): 320-
341 322.
- 342 11. HENNEKE, C; JESPERSEN, A; JACOBSEN, S; NIELSEN, MK; MCEVOY, F; JENSEN, HE.
343 The distribution pattern of *Halicephalobus gingivalis* in a horse is suggestive of a
344 haematogenous spread os the nematode. Acta Vet Scand. 2014; 56: 56.
- 345 12. HOOGSTRATEN, J; YOUNG, WG. Meningo-Encephalomyelitis due to the saprophagous
346 nematode, *Micronema Deletrix*. Can J Neurol Sci. 1974; 2(2): 121-126.
- 347 13. ISAZA, R; SCHILLER, CA; STOVER, J; SITH, PJ; GREINER, EC. *Halicephalobus gingivalis*
348 (nematoda) infection in a Grevy's zebra (*equus grevyi*). J Zoo and Wildl Med. 2000; 31(1): 77-
349 81.

- 350 14. JUNG, JY; LEE, KH; RHYOO, MY; BYUN, JW; BAE, YC; CHOI, E; KIM, C; JEAN, YH;
 351 LEE, MH; YOON, SS. Meningoencephalitis caused by *Halicephalobus gingivalis* in a
 352 thoroughbred gelding. J. Vet. Med. Sci. 2014; 76(2): 281-284.
- 353 15. KINDE, H; MATHEWS, M; ASH, L; LEGER, JS. *Halicephalobus gingivalis* (*H. delectrix*)
 354 infection in two horses in Southern California. J. Vet. Diagn. Invest. 2000; 12: 162-165.
- 355 16. KNOTTENBELT, DC; MCGARRY, JW. Pascoe's Principles and practice of equine
 356 dermatology. 2nd edition. Elsevier. 2009; p. 427-433.
- 357 17. LACOMBE, VA; SOGARO-ROBINSON, C; REED, SM. Diagnostic utility of computed
 358 tomography imaging in equine intracranial conditions. Equine Vet J. 2010; 42(5): 393-399.
- 359 18. LIM, CK; CRAWFORD, A; MOORE, CV; GASSER, RB; NELSON, R; KOEHLER, A;
 360 BRADBURY, RS; SPEARE, R; DHATRAK, D; WELDHAGEN, GF. First human case of fatal
 361 *Halicephalobus gingivalis* meningoencephalitis in Australia. J Clin Microbiol. 2015; 53(5):
 362 1768-1774.
- 363 19. MONORANU, CM; MÜLLGES, W; KEPPLER, M; BREHM, K; ONDREJKA, SL;
 364 MUNTAU, B; TANNICH, E; MÜLLER-HERMELINK, HK; TAPPE, D. Fatal human
 365 meningoencephalitis due to *Halicephalobus* nematodes, Germany. Open Forum Infect Dis.
 366 2015; 2(2).
- 367 20. MULLER, S; GRZYBOWSKI, M; SAGER, H; BORNAND, V; BREHM, W. A nodular
 368 granulomatous posthitis caused by *Halicephalobus* sp. in a horse. Vet Dermatol. 2008. 19(1):
 369 44-48.
- 370 21. NADLER, SA; CARRENO, RA; ADAMS BJ; KINDE, H; BALDWIN, JG; MUNDO-
 371 OCAMPO, M. Molecular phylogenetics and diagnosis of soil and clinical isolates of
 372 *Halicephalobus gingivalis* (Nematoda: Cephalobina: Panagrolaimoidea), an opportunistic
 373 pathogen of horses. Int J for Parasitol. 2003; 33: 1115-1125.
- 374 22. NOIVA, R; RUIVO, P; CARVALHO, LM; FNSECA, C; FEVEREIRO, M; CARVALHO, P;
 375 ORGE, L; MONTEIRO, M; PELETEIRO, MC. First description of a fatal equine with

- 376 *Halicephalobus gingivalis* in Portugal. Relevance for public health. Vet Med Sci. 2019; 5(2):
377 222-229.
- 378 23. ONDREJKA, SL; PROCOP, GW; LAI, KK; PRAYSON, RA. Fatal parasitic
379 meningoencephalomyelitis caused by *Halicephalobus deletrix*. Arch Pathol Lab Med. 2010;
380 134(4): 625-629.
- 381 24. ONYICHE, TE; OKUTE, TO; OSENI, OS; OKORO, DO; BIU, AA; MBAYA, AW. Parasitic
382 and zoonotic meningoencephalitis in humans and equids: Current knowledge and the role of
383 *Halicephalobus gingivalis*. Parasite Epidemiol Control. 2018; 3: 36-42.
- 384 25. PAPADI, B; BOUDREAUX, C; TUCKER, JA; MATHISON, B; BISHOP, H; EBERHARD,
385 ME. Case report: *Halicephalobus gingivalis*: a rare cause of fatal meningoencephalomyelitis in
386 humans. Am. J. Trop. Med. Hyg. 201; 88(6): 1062-1064.
- 387 26. PAYÁN, J; SOTO, R; ROMERO, J; FLÓREZ, G. Granulomas em el prepúcio de um equino
388 causados por *Micronema*. Revista ICA. 1979; 14(4): 283-289.
- 389 27. PEARCE, SG; BOURÉ, LP; TAYLOR, JA; PEREGRINE, AS. Treatment of a granuloma
390 caused by *Halicephalobus gingivalis* in a horse. J Am Vet Med Assoc. 2001; 219(12): 1735-
391 1738.
- 392 28. PINTORE, MD; CERUTTI, F; D'NGELO, A; CORONA, C; GAZZUOLA, P; MASOERO, L;
393 COLOMBO, C; BONA, R; CANTILE, C; PELETTI, S; CASALONE, C; IULINI, B. Isolation
394 and molecular characterisation of *Halicephalobus gingivalis* in the brain of a horse in Piedmont,
395 Italy. Parasit Vectors. 2017; 20(135).
- 396 29. RAMES, DS; MILLER, DK; BARTHEL, R; CRAIG, TM; DZIEZYC, J; HELMAN, RG;
397 MEALEY, R. Ocular *Halicephalobus* (syn. *Micronema*) *deletrix* in a horse. Vet Pathol. 1995;
398 32(5): 540-542.
- 399 30. RITZINGER, CHSP; FANCELLI, M; RITZINGER, R. Nematoides: Biomarcadores de
400 sustentabilidade e mudanças edafoclimáticas. Ver. Bras. Frutic. 2010; 32(4): 1289-1296.

- 401 31. SCHINKEL, AH; SMIT, JJM; TELLINGEN, O van; BELJNEN, JH; WAGENAAR, E;
 402 DEEMTER, L van; MOL, CAAM; VALK, MA van der; ROBANUS-MAANDAG, EC;
 403 RIELE, HPJ te; BERNIS, AJM; BORST, P. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene
 404 leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell*. 1994;
 405 77: 491-502.
- 406 32. SCHINKEL, AH. P-glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brains barrier. *Adv Drug Deliv*
 407 *Rev*. 1999; 36: 179-194.
- 408 33. SCHMITZ, DG; CHAFFIN, MK. What is your diagnosis? *Halicephalobus gingivalis*. *J. Am.*
 409 *Vet. Med. Assoc.* 2004; 225: 1667–1668.
- 410 34. SCOTT, DW; MILLER, WH, Jr. *Equine dermatology*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier;
 411 2011. p. 90-91, 248-249.
- 412 35. SHADDUCK, JA; UBELAKER, J; TELFORD, VQ. *Micronema deletrix* meningoencephalitis
 413 in an adult man. *Am J Clin Pathol*. 1979; 72(4): 640-643.
- 414 36. SOUSA, SKH; SANT'ANA, FJF; REIS JUNIOR, JL; TEIXEIRA NETO, RLAL. Infecção por
 415 *Halicephalobus gingivalis* em dois equinos na região Centro-Oeste do Brasil. VII Encontro
 416 Nacional de Diagnóstico Veterinário. 2014.
- 417 37. SOUSA, SH; TEIXEIRA NETO, RAL; LEONARDO, AS; CÂMARA, ACL; CASTRO, MB.
 418 Neurological changes in horses naturally infected with *Halicephalobus gingivalis*. *J. Equine Vet.*
 419 *Sci*. 2018; 60: 1-5.
- 420 38. STEEL, H; PEÑA, E de la; FONDERIE, P; WILLEKENS, K; BORGONIE, G; BERT, W.
 421 Nematode succession during composting and the potencial of the nematode community as an
 422 indicator of compost maturity. *Pedobiologia*. 2010; 53: 181-190.
- 423 39. TAULESCU, MA; IONICĂ, AM; DIUGAN, E; PAVALOIU, A; CORA, R; AMORIM, I;
 424 CATOI, C; ROCCABIANCA, P. First report of fatal systemic *Halicephalobus gingivalis*
 425 infection in two Lipizzaner horses from Romania: clinical, pathological, and molecular
 426 characterization. *Parasitol Res*. 2016; 115: 1097-1103.

- 427 40. TAYLOR, MA; COOP, RL; WALL, RL. Parasitologia veterinária. 3rd edition. Rio de Janeiro:
428 Guanabara Koogan. 2010. p. 7, 252.
- 429 41. VASCONCELOS, RO; LEMOS, KR; MORAES, JRE; BORGES, VP. *Halicephalobus*
430 *gingivalis* (*H. deletrix*) in the brain of a horse. Ciênc Rural. 2007; 37(4): 1185-1187.