

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

LEDILMA INÊS DUARTE COLODETTI ZANANDRÉA

**LESÕES OCULARES OBSERVADAS PELA OFTALMOSCOPIA
BINOCULAR INDIRETA EM GERBILOS (*Meriones unguiculatus*)
INFECTADOS COM *Toxocara canis***

VITÓRIA
2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LEDILMA INÊS DUARTE COLODETTI ZANANDRÉA

**LESÕES OCULARES OBSERVADAS PELA OFTALMOSCOPIA
BINOCULAR INDIRECTA EM GERBILOS (*Meriones unguiculatus*)
INFECTADOS COM *Toxocara canis***

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências – Patologia Geral das Doenças Infecciosas.
Orientador: Prof. Fausto Edmundo Lima Pereira.

VITÓRIA
2006

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

Z271 Zanandréa, Ledilma Inês Duarte Colodetti, 1965-
Lesões oculares observadas pela oftalmoscopia binocular indireta em
gerbilos (*Meriones unguiculatus*) infectados com *Toxocara canis*./
Ledilma Inês Duarte Colodetti Zanandréa. – 2006.
105 f. : il.

Orientador: Fausto Edmundo Lima Pereira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Espírito Santo,
Centro de Ciências da Saúde.

1. Parasitologia. 2. Toxocaríase ocular - Modelos animais. 3. Larva
migrans ocular. I. Pereira, Fausto Edmundo Lima. II. Universidade
Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61



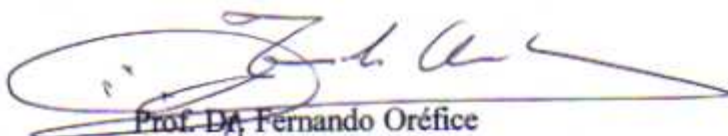
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

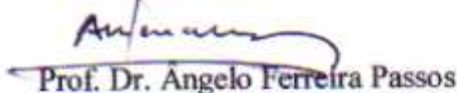
PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

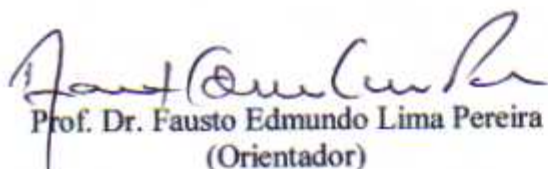
A mestranda LEDILMA INÊS DUARTE COLODETTI ZANANDREA, apresentou dissertação intitulada: “LESÕES OCULARES OBSERVADAS PELA OFTALMOSCOPIA BINOCULAR INDIRETA EM GERBILOS (*Meriones unguiculatus*) INFECTADOS COM *Toxocara canis*” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Ciências – Patologia Geral das Doenças Infecciosas, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora da Dissertação decidiu, aprovar sem restrições, a dissertação e habilitar a médica LEDILMA INÊS DUARTE COLODETTI ZANANDREA, a obter o Grau de MESTRE EM CIÊNCIAS – PATOLOGIA GERAL DAS DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória-ES, 18 de dezembro de 2006


Prof. Dr. Fernando Oréfice


Prof. Dr. Angelo Ferreira Passos


Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
(Orientador)

Este trabalho foi financiado pela Companhia Siderúrgica de Tubarão – Arcelor Brasil e FAHUCAM – Fundação de Apoio ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, em especial minhas filhas Lorena e Leticia e ao meu marido Pedro que por muitas vezes abdicaram de seu tempo para estar ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

À Deus por colocar no meu caminho pessoas brilhantes que também fizeram parte desta conquista.

Às minhas preciosas filhas Lorena e Leticia pelo incentivo, carinho e compreensão.

Ao meu querido marido Pedro, companheiro e amigo, pelo seu apoio, atenção, sabedoria e dedicação, e que muito me ajudou.

Aos meus pais Laudival e Madalena por terem me dado base e princípios para a vida e por pensar na educação como o início de tudo.

Ao Professor Fausto que dispensa todos os elogios. Agradeço pela sua paciência, sabedoria e atenção, sempre disponível e dedicado. Incansável, muito me ensinou.

À querida Dra Diuzete, guerreira que acolhe todos os seus "filhotes" incentivando a todos que buscam o conhecimento e que nos incentiva sempre a crescer.

Ao Prof Carlos Musso pela inestimável colaboração no estudo histopatológico dos bulbos oculares.

Às queridas Andressa e Gabriela, fabulosas alunas da graduação, pela dedicação, carinho e grande ajuda ao colaborar em todos os experimentos.

À minha querida cunhada, Sheila e meu irmão Leonardo, pelas indispensáveis dicas profissionais

Ao meu concunhado Gilvan, pela ajuda profissional, me ensinando a manusear os equipamentos de vídeo.

À Fátima pelo seu carinho, atenção e disponibilidade.

Aos professores do N.D.I., grande equipe. Pela informação e dedicação.

À Dra. Roberta e ao Dr. Roberto amigos do mestrado pela ajuda profissional e pelas trocas de informações e a todos os demais pelo convívio harmonioso.

Ao seu Miguel (in memoriam) do Serviço de Patologia do HUCAM que por muitas vezes me ajudou a colher os ovos de *T. canis*.

Aos funcionários dos centros de Zoonose de Vitória e Vila Velha pela permissão para a coleta dos ovos. E aos funcionários do ambulatório de oftalmologia do HUCAM, pela disponibilidade e carinho.

À grande família Colodetti e Zanandréa, pela torcida e apoio.

RESUMO

Introdução: Existem poucos estudos experimentais sobre toxocaríase ocular e recentemente demonstrou-se que o gerbilo infectado com *T. canis* mostra freqüentes e precoces lesões oculares. **Objetivos:** Avaliar a evolução de lesões oculares pela oftalmoscopia binocular indireta (OBI) em gerbilos infectados com *T. canis*, até 38 dias após a infecção. **Métodos:** Trinta e seis gerbilos (*Meriones unguiculatus*) inoculados por via oral, com 100 ovos larvados de *T. canis* foram submetidos a OBI aos 3, 10, 17, 24, 31 e 38 dias após o inóculo. Oito animais foram inoculados e sacrificados duas semanas após para estudo histopatológico, juntamente com os examinados após o 38º dia. **Resultados:** Lesões espontâneas tipo manchas brancas e buracos atróficos periféricos, hialose asteróide, coloboma e rarefações difusas do epitélio pigmentar foram observadas antes do inóculo. Nos animais inoculados as lesões mais freqüentes foram hemorragias retinianas focais, ou superficiais ou com centro branco, hemorragias de coróide, hemorragias vítreas, vistas a partir do terceiro dia, mas com sinais de regressão a partir do 17º dia de observação. Lesões exsudativas e vasculites apresentaram aparecimento mais tardio. DUSN e opacidade vítrea intensa com descolamento exsudativo de retina foram observadas cada uma em um animal. Não foram observados granulomas de pólo posterior ou periférico. Alterações focais do epitélio pigmentar da retina foram freqüentes. Larvas móveis foram raras, mas traços de trajeto de larva foram mais freqüentes. O estudo histológico confirmou as observações da OBI e demonstrou episclerite, iridociclite e dacrioadenite focais, com exsudatos de neutrófilos e eosinófilos. Granuloma com eosinófilos no tecido adiposo peri-ocular também foi visto. **Conclusão:** Os resultados confirmam que o modelo de toxocaríase ocular no gerbilo após inoculação do *T. canis*, embora não apresente as lesões típicas da toxocaríase humana, especialmente as pseudotumorais, representadas por granulomas de pólo posterior ou periférico, pode ser muito útil para estudos experimentais da toxocaríase ocular, devido a freqüência e a precocidade das lesões.

Palavras-chave: *Toxocara canis*, larva migrans ocular, toxocaríase, gerbilos, modelos animais.

ABSTRACT

Introduction: There are few experimental studies on ocular toxocariasis and it was recently revealed that gerbils infected with *T. canis* show frequent and early ocular lesions. **Objectives:** To follow the evolution of ocular lesions in gerbils using binocular indirect ophthalmoscopy (BIO) after oral inoculation with *T. canis* for 38 days. **Methods:** After oral inoculation of 100 embryonated eggs of *T. canis*, thirty six gerbils (*Meriones unguiculatus*) were observed with BIO in the 3rd, 10th, 17th, 24th, 31th and 38th days. Eight animals were inoculated and sacrificed after two weeks for histopathological investigation, along the ones observed after 38 days. **Results:** Spontaneous lesions like white spots and peripheral atrophic holes, asteroid hyalosis, coloboma and diffuse retinal pigment epithelial atrophy were noticed before the inoculation. After the inoculation the most frequent lesions were: retinal (focal and either superficial or with white centers), choroidal and vitreous hemorrhages, seen after the third day, but showing signs of receding after the 17th day. Exsudative lesions and vasculitis appeared later. DUSN and severe vitreous opacity with exsudative retinal detachment were seen once. Posterior pole and peripheral granulomas were not observed. Focal retinal pigment epithelial changes were frequent. Migrating larvae observations were rare, but its traces were more frequent. The histopathological investigation supported the BIO observations and revealed focal episcleritis, iridocyclitis and dacrioadenitis, with neutrophilic and eosinophilic exsudates. Eosinophilic granuloma in the adipose tissue outside the ocular globe was also reported. **Conclusion:** The results show the gerbil model for ocular toxocariasis after oral inoculation with *T. canis*, although not showing the typical lesions of human toxocariasis, specially the pseudotumors seen as posterior pole or peripheral granulomas, can be very useful for experimental investigations of ocular toxocariasis, due to its frequency and early lesions.

Keywords: *Toxocara canis*, ocular larva migrans, toxocariasis, gerbils, animal models.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

alt EPR	Alteração do epitélio pigmentar da retina
altV	Alteração vítrea
AO	Ambos os olhos
AV	Anormalidades vasculares
DO	Disco óptico
DPV	Descolamento posterior de vítreo
DR	Descolamento de retina
DR Exs	Descolamento de retina exsudativo
DUSN	Neurorretinite subaguda unilateral difusa
ELISA	Enzime-linked immunoabsorbent assay
EPR	Epitélio pigmentar da retina
HC	Hemorragia de coróide
HCB	Hemorragia central branca ou mancha de Roth
HR	Hemorragia retiniana
HV	Hemorragia vítrea
IgE	Imunoglobulina E
L2	Larvas no estágio 2
L3	Larvas no estágio 3
L4	Larvas no estágio 4
L5	Larvas no estágio 5
LE	Lesões exsudativas
LM	Larva migrans
LMO	Larva migrans ocular
LMV	Larva migrans visceral
OBI	Oftalmoscopia binocular indireta
OD	Olho direito
OE	Olho esquerdo
PD	Peri-disco
PP	Pólo posterior
RNI	Retina nasal inferior
RN	Retina nasal
RNS	Retina nasal superior
RT	Retina temporal
RTI	Retina temporal inferior
RTS	Retina temporal superior
S/A	Sem alterações
TES	Antígeno de secreção e excreção do <i>Toxocara</i>
TL	Traços de larva
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
†	Óbito

LISTA DE FIGURAS

Prancha I	Aspectos da retina dos gerbilos, observados antes da inoculação com ovos larvados de <i>T.canis</i>	50
Prancha II	Aspectos da retina dos gerbilos, observados antes da inoculação com ovos larvados de <i>T. canis</i>	51
Prancha III	Esquemas com as localizações das lesões observadas através da oftalmoscopia binocular indireta nos gerbilos infectados com <i>T.canis</i>	56
Prancha IV	Lesões observadas pela oftalmoscopia binocular indireta em gerbilos após a infecção com <i>T.canis</i>	57
Prancha V	Lesões observadas pela oftalmoscopia binocular indireta em gerbilos após a infecção com <i>T.canis</i>	58
Prancha VI	Lesões observadas pela oftalmoscopia binocular indireta em gerbilos após a infecção com <i>T.canis</i>	59
Prancha VII	Lesões observadas pela oftalmoscopia binocular indireta em gerbilos após a infecção com <i>T.canis</i>	60
Prancha VIII	Evolução das lesões oculares em gerbilos observadas através da oftalmoscopia binocular indireta até o 38º dia após o inóculo com <i>T. canis</i>	67
Prancha IX	Evolução das lesões oculares em gerbilos observadas através da oftalmoscopia binocular indireta até o 38º dia após o inóculo com <i>T. canis</i>	68
Prancha X	Aspecto histológico observados nos bulbos oculares dos gerbilos infectados com <i>T.canis</i>	70

LISTA DE QUADRO

- Quadro 1** Achados no fundo de olho observado pela OBI, em cada gerbilo , em diferentes dias após a infecção com *T.canis*..... 64

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** Freqüências acumuladas de lesões observadas pela OBI em 30 gerbilos infectados com o *T.canis* 61
- Gráfico 2** Freqüência dos diferentes tipos de lesões observadas com OBI, realizada em tempos diferentes após a infecção de gerbilos com *T.canis* (observação feita em 22 animais para cada dia) 62
- Gráfico 3** Representação gráfica das freqüências das lesões observadas em cada dia da OBI, de acordo com o bulbo ocular comprometido, em 22 gerbilos infectados com *T. canis* (por dia de observação). 63
- Gráfico 4** Representação gráfica da evolução das diferentes lesões observadas com OBI em gerbilos infectados com *T.canis* (30 animais em cada dia de observação). 66

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 Aspectos gerais da infecção humana por larvas de <i>Toxocara canis</i>	13
2.2 Toxocaríase ocular.....	22
2.3 Modelos experimentais da toxocaríase ocular.....	38
3 OBJETIVOS.....	44
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	45
4.1 Animais utilizados.....	45
4.2 Obtenção de ovos de <i>Toxocara canis</i>	46
4.3 Infecção dos gerbilos.....	47
4.4 Oftalmoscopia binocular indireta.....	47
4.5 Descrição dos experimentos.....	48
5 RESULTADOS.....	49
5.1 Oftalmoscopia binocular indireta antes do inóculo.....	49
5.2 Oftalmoscopia binocular indireta nos animais inoculados com <i>T. canis</i> ..	52
5.3 Lesões histopatológicas.....	69
6 DISCUSSÃO.....	71
6.1 O fundo de olho do gerbilo antes do inóculo (lesões pré-existentes).....	71
6.2 Lesões observadas no fundo de olho dos gerbilos após o inóculo intragástrico de ovos de <i>Toxocara canis</i>	73
6.3 Avaliação crítica do modelo da toxocaríase ocular nos gerbilos.....	78
7 CONCLUSÕES.....	81
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83

1 INTRODUÇÃO

Toxocaríase é uma parasitose causada por vermes do filo Aschelminhos, classe Nematoda, ordem Ascaroidae, família Ascarididae e gênero *Toxocara*. São parasitas freqüentes em canídeos e felídeos, sendo freqüentes no cão (*Toxocara canis*) e no gato (*Toxocara cati*), onde os vermes adultos habitam o intestino delgado. O *Toxocara canis* parece ser mais importante como zoonose, sendo o mais freqüentemente identificado nos casos confirmados da doença classicamente conhecida como síndrome da Larva Migrans Visceral (LMV), expressão cunhada por BEAVER et al. (1952) e BEAVER (1956), para descrever as manifestações clínicas da migração prolongada para órgãos internos, de larvas de um nematóide em um hospedeiro acidental, no caso o homem. Muitas espécies de outros gêneros são citadas como causadoras da LMV como: *Ancylostoma caninum*, *Gnathostoma spinigerum* e o *Ascaris suum*. A espécie mais freqüente é o *Toxocara canis* embora o *Toxocara cati* e *Toxocara leonina* possam causar esta síndrome (MOK et al., 1968; SCHANTZ, 1989; MAGNAVAL et al., 2001; PAWLOWSKI, 2001; DESPOMMIER, 2003).

A Larva Migrans Ocular (LMO), geralmente causada pelo *Toxocara*, ocorre quando as larvas do *Toxocara* invadem o tecido ocular induzindo uma reação inflamatória, geralmente sem a presença de sinais e sintomas encontrados na larva migrans visceral. Pode provocar desde baixa de visão até graves danos aos olhos como a cegueira, sendo considerada uma das mais comuns causas parasitárias de cegueira em todo o mundo. Ela é mais freqüente em crianças e adolescentes e tem comprometimento unilateral (MOLK, 1983; SHIELDS, 1984; TAYLOR, 2001).

As lesões na LMO humana tem sido relatadas há mais de 50 anos. A maioria das observações relatadas está sob a forma de descrição de casos isolados ou de pequeno número de casos. Dos casos publicados grande parte é proveniente da Europa central (Polônia, República Checa e Eslováquia), publicados geralmente na língua pátria, razão pela qual tivemos acesso apenas aos que tinham o resumo em inglês. Em uma revisão pelo PUBMED, com a utilização das palavras “ocular and toxocariasis” apareceram 233 publicações com 23 revisões.

Existem vários modelos experimentais de toxocaríase ocular em camundongos, coelhos, cobaias, hamsters, primatas não humanos e gerbilos. De todos esses modelos, um dos mais úteis é o do gerbilo, não só pela frequência com que os animais infectados apresentam as lesões, como também pela facilidade de examinar os olhos, através da oftalmoscopia binocular indireta (FENOY et al., 2001).

Apesar de existirem algumas observações sobre a toxocaríase ocular em gerbilos, decidiu-se estudar esse modelo experimental utilizando a oftalmoscopia binocular indireta (OBI), acompanhando os animais na fase aguda da infecção durante seis semanas, para verificar como essas lesões evoluem nesse período.

Tendo em vista a necessidade de informações sobre a toxocaríase em geral, para melhor compreensão da toxocaríase ocular, a revisão da literatura nessa dissertação será apresentada em três partes: (I) Aspectos gerais da infecção humana pelo *Toxocara canis*; (II) Toxocaríase ocular; e (III) Modelos experimentais para o estudo da toxocaríase ocular.

2- REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos gerais da infecção humana por larvas de *Toxocara canis*

O homem é um hospedeiro acidental para os nematóides do gênero *Toxocara*, no qual as larvas não se desenvolvem e permanecem migrando nos tecidos, podendo originar quadros clínicos genericamente conhecidos como larva migrans visceral ou larva migrans localizadas. Como o *Toxocara canis* é encontrado freqüentemente parasitando cães, oferecendo maior risco de contaminação humana, essa espécie, melhor conhecida entre as diferentes espécies do gênero *Toxocara*, será discutida de modo mais detalhado. Isto não quer significar que toda lesão ocular por larva migrans é produzida por larvas de *Toxocara*, já que a expressão larva migrans é utilizada no sentido amplo de presença de larvas migrantes de nematóides quer de parasitas habituais ou acidentais do homem.

Ciclo biológico do *Toxocara canis*. O *T. canis* macho mede entre 4 a 10 cm de comprimento. A fêmea é visivelmente mais longa, em torno de 6 a 18 cm. As fêmeas são capazes de produzir grandes quantidades de ovos, podendo produzir 200 mil ovos/dia (até dois milhões nos dias mais férteis), os quais são eliminados com as fezes dos hospedeiros. Os ovos são protegidos por uma casca espessa constituída de três camadas e no momento de sua eliminação encontram-se no início da segmentação e formação da mórula. Permanecendo em condições apropriadas que incluem solo úmido, presença de oxigênio, temperatura ambiente entre 15°C a 35°C e proteção contra exposição excessiva à luz solar, no período entre duas a cinco semanas

formam-se larvas e estas evoluem no interior desses ovos. Estudos experimentais mostraram a existência de duas mudas cuticulares no interior dos ovos de *T. canis*, (como em outros Ascarídeos) antes dos ovos atingirem o estado infectante. Assim, a forma infectante desses ascarídeos corresponde ao ovo com a larva no terceiro estágio em seu interior (ARAÚJO, 1972; BRUNASKA et al., 1995).

De acordo com BEAVER (1956), canídeos podem se infectar: a) Por ingestão de ovos larvados; b) Predação dos hospedeiros paratênicos (roedores, aves) que albergam larvas no terceiro estágio em seus tecidos; c) Migração transplacentária de larvas encistadas em cadelas prenhes; d) Ingestão de larvas no quinto estágio de evolução. e) Vermes imaturos eliminados nas fezes de cães infectados.

As larvas de *T. canis*, no terceiro estágio ao romperem a casca do ovo, são liberadas na luz do intestino delgado, invadem sua mucosa e, através do sangue e linfa, atingem o fígado em cerca de 48 horas. Continuando a migrar através dos vasos, seguem ao coração e pulmão, onde são encontrados em 72 a 96 horas após a infecção. Alcançando os vasos pulmonares, as L3 têm duas possibilidades de migração. Nos casos de cães jovens que estão apresentando primo infecção, ou mesmo que já tenham sido infectados e ainda não desenvolveram grau adequado de resistência, as L3 migram para o sistema respiratório rompendo o endotélio vascular e os alvéolos pulmonares e após duas mudas (L4 e L5) migram para a árvore respiratória, laringe e faringe, de onde são deglutidas e originam vermes adultos na luz do intestino delgado. Esta é a chamada migração traqueal. Em cães mais velhos já submetidos a diversos episódios de infecção por *T. canis* as L3 que chegam aos vasos

pulmonares disseminam-se por via sangüínea para outros órgãos, onde se encistam como L3 sem sofrer mudas adicionais. É chamada migração somática (MAIZELS e LOUKAS, 2001). Nas cadelas prenhes, estas larvas L3 cistadas que permanecem vivas por longos períodos, em resposta a estímulos hormonais, tornam a apresentar migrações e atravessando a barreira placentária podem infectar a ninhada (SPRENT, 1958; BURKE e ROBERSON, 1985). Este mecanismo é de grande importância epidemiológica e é o principal responsável pela elevada frequência de infecção por *T. canis*, observada em cães jovens (WOODRUFF, 1970).

Em certas circunstâncias cães adultos principalmente cadelas podem ingerir larvas de quinto estágio eliminadas pelas fezes de cães recém nascidos, quando estes recebem elevada carga de L3 durante a vida intra-uterina. As L5 ao chegarem ao intestino dos cães transformam-se em vermes adultos sem necessidade de mudas ou qualquer migração. São capazes de recompor o parasitismo intestinal por *T. canis* adultos em animais que já haviam desenvolvido resistência a essa fase do nematóide. Este mecanismo também deve ser responsável pelos raros casos registrados na literatura médica de presença de exemplares adultos de *T. canis* na luz intestinal de seres humanos (BISSERU et al., 1966).

A infecção humana pelo *Toxocara*. O homem funciona como hospedeiro paratênico, que entra de forma acidental no ciclo de vida do parasita *T. canis*, através da ingestão de ovos (PAWLOWSKI, 2001). A infecção se dá principalmente através da ingestão de ovos contaminando água e alimentos, mas a ingestão de carnes, vísceras cruas ou mal cozidas de

animais hospedeiros paratênicos como aves (NAGAKURA et al., 1989), coelhos (STURCHLER et al., 1990) e ovelhas (SALEM e SCHANTZ, 1992), embora menos importante do ponto de vista epidemiológico, tem sido incriminado como possível forma de transmissão de LMV para seres humanos (MORERA et al, 1982). No intestino delgado ocorre a liberação da larva em estágio L3 que atinge a circulação portal e o fígado, onde ganha os pulmões através da circulação sanguínea. Passam através dos capilares pulmonares, caem na artéria pulmonar, coração esquerdo, disseminando por via hematogênica para todo o organismo. A larva do *T. canis* medindo 350µ X 20µ, excede o diâmetro dos capilares sanguíneos, atravessa ativamente a parede capilar e inicia um processo de migração errática e continua através dos tecidos do hospedeiro (fígado, pâncreas, rins, olhos, cérebros, gânglios, musculatura esquelética). As larvas são retidas pela reação inflamatória do tipo granulomatosa, rica em eosinófilos, formando granulomas com células epitelióides e células gigantes tipo corpo estranho, e assim são impedidas de prosseguir sua migração no hospedeiro paratênico, não sofrendo ecdises nem crescimento, mas permanecendo vivas durante semanas ou meses (SAVIGNY, 1975).

Formas clínicas da toxocaríase humana. O espectro das manifestações da síndrome da LMV relaciona-se diretamente com o grau de parasitismo (determinado pela quantidade de ovos infectantes ingeridos), intensidade da resposta inflamatória e localização individual das larvas. Muitas formas clínicas de toxocaríase têm sido descritas (BASS et al.,1983; GILLESPIE et al., 1993; MAGNAVAL et al.,1994; MAGNAVAL et al., 2000).

PAWLOWSKI (2001) propôs uma nova classificação da toxocaríase humana em quatro formas clínicas principais: a) Toxocaríase sistêmica que pode ser do tipo larva migrans visceral clássica ou do tipo incompleta; b) Toxocaríase compartimentalizada, incluindo a larva migrans neurológica e larva migrans ocular; c) Toxocaríase oculta ou encoberta; d) Infecção assintomática.

a) Larva migrans visceral clássica e LMV incompleta. A LMV clássica é a forma sistêmica grave de toxocaríase, descrita por BEAVER (1952) primeiro autor a descrever, de modo sistematizado, a larva de *T. canis* parasitando o homem. A LMV é caracterizada por alta eosinofilia, hepatoesplenomegalia, febre, hipergamaglobulinemia e infiltrado pulmonar. Entre as possíveis conseqüências de uma extensiva e prolongada eosinofilia estão a fibrose pulmonar (PHAN e KUNKEL,1992) e miocardite eosinofílica (FRIDMAN e HERVANA, 1960; DAO e VIRMANI,1986). Esta é incomum e ocorre preferencialmente em crianças pequenas. No Brasil a LMV foi descrita inicialmente por FERRAZ (1980) em uma criança com alteração hepática. ABE JACOB (1984) relatou sete casos de LMV com sorologia positiva para o *T.canis*.

A forma mais comum é a LMV incompleta, expressão proposta por LUZNA-LYSKOV (2000) que inclui quadros menos graves, com apenas alguns sinais da LM clássica como, por exemplo, a hepatomegalia e eosinofilia acentuada.

b) Toxocaríase compartimentalizada Existem dois tipos nessa forma anátomo-clínica da toxocaríase: a Larva Migrans Neurológica (LMN) e a Larva Migrans Ocular (LMO). Em uma revisão da literatura desde 1950 a 2003 foram encontrados 31 casos de toxocaríase cerebral em humanos determinados por

achados da larva de *Toxocara canis* em fluido cérebro-espinhal (FCE), em tecido cerebral, em meninges e/ou por imunodiagnóstico em líquido cérebro-espinhal (MOREIRA-SILVA et al. 2003). Os sinais clínicos da toxocaríase cerebral são inespecíficos e geralmente se manifestam com quadro de meningite, meningo-encefalite ou mielite eosinofílicas. No cérebro, a larva não é encapsulada e produz mínima reação inflamatória (HOTEZ, 1993). A forma cerebral tem sido menos diagnosticada sendo algumas vezes confundida com neurocisticercose.

A larva migrans ocular (LMO), será descrita em detalhe mais adiante.

c) Toxocaríase oculta ou encoberta (“covert toxocaríasis”) Expressão utilizada por TAYLOR et al. (1987) que estudando crianças infectadas por *T.canis* na Irlanda, encontraram febre, anorexia, cefaléia, dor abdominal, náuseas, vômitos, letargia, distúrbio do sono e do comportamento, faringites, pneumonia, tosse, sibilos, dores em membros, dificuldade respiratória, linfadenite cervical e hepatomegalia. Em 27% dos pacientes havia altos títulos de anticorpos anti-*Toxocara* e eosinófilos geralmente em número normal. O quadro clínico é mal definido e freqüentemente não diagnosticado, mas pode ser freqüente, o que foi confirmado por KINCEKOVA et al. (1999) e LUZNALYSKOV et al. (2000). É uma forma de infecção que, embora sintomática, difere da LMV clássica, LMV incompleta, LMO ou LMN. Tem expressão clínica muito variável e pode se apresentar com envolvimento pulmonar (asma, bronquite aguda, pneumonite) com ou sem síndrome de Loeffler (FELDMAN e PARKER, 1992), desordens dermatológicas como urticárias crônicas, eczemas (WOLFROM et al., 1995), linfadenopatia, miosite e síndrome pseudo-reumática com artralgia (LE LUYER et al., 1990).

Em um estudo conduzido na França, GLICKMAN et al. (1987) encontraram, em adultos com infecção pelo *Toxocara canis*: fraqueza, prurido, rash, dificuldade respiratória e dor abdominal, além de eosinofilia, aumento de IgE total, elevados títulos de anticorpos anti-*T. canis*. Essa síndrome, diferente da LMV clássica e foi caracterizada como toxocaríase comum do adulto, mas seria bem enquadrada como forma encoberta de toxocaríase (MAGNAVAL et al., 1994).

d) Infecção assintomática com *T. canis*. Existem ainda pacientes que tem reação sorológica positiva (presença de anticorpos anti-*Toxocara*), sem sinais ou sintomas da doença. Esses pacientes podem ser portadores assintomáticos da doença ou simplesmente portadores da cicatriz sorológica da infecção quando curados. A forma assintomática de toxocaríase é diagnosticada por sorologia positiva, e ocorre principalmente em infecções leves e antigas e pode ser acompanhada por eosinofilia, embora essa seja menos freqüente (BASS et al 1983 e 1987).

Outras classificações da toxocaríase têm sido propostas. SHARGHI et al. (2000) propuseram a divisão da toxocaríase humana em: a) toxocaríase humana clássica e b) toxocaríase não clássica ou encoberta. A primeira é constituída por: larva migrans visceral, larva migrans ocular e toxocaríase assintomática. A segunda ainda mal definida na literatura acomete pacientes com pouco espectro de sintomas, mas com uma variedade individual como a asma, epilepsias e desordens neurocognitivas.

MAGNAVAL et al. (2001) classificaram a toxocaríase humana em quatro síndromes: a) larva migrans visceral; b) larva migrans ocular; c) toxocaríase "comum" em adulto; d) toxocaríase encoberta ou oculta em crianças. A

toxocaríase neurológica é citada como uma forma não específica por MAGNAVAL et al. (1997), por apresentar poucos casos descritos na literatura.

Os dados da literatura mostram que as manifestações da toxocaríase, fora dos quadros clássicos de larva migrans visceral e larva migrans ocular, não são ainda bem conhecidos, razão pela qual não há um consenso na classificação de suas formas clínicas.

Epidemiologia da toxocaríase humana. A infecção humana pelo *T. canis* e *T. cati* é comum e tem distribuição universal, embora variável de região para região, sendo mais freqüente nos países em desenvolvimento (SCHANTZ, 1989; MAGNAVAL et al., 1994; MOREIRA-SILVA et al., 1998). A maioria dos trabalhos indicou uma maior prevalência em meninos do que em meninas (STEFANCIKOVA et al., 1993; BUIJS et al., 1997; TOLAN, 2006), mas FAN et al., 2004, concluíram não haver uma relação importante entre sexos relacionado a sorologia positiva para toxocaríase. TOLAN (2006) diz que a diferença observada entre os sexos é provavelmente devida às diferenças de comportamento nas brincadeiras.

No Brasil, CHIEFFI et al. (1990) em estudo epidemiológico realizado em cinco municípios do estado de São Paulo, utilizando o teste de ELISA em 2025 indivíduos, encontraram 3,6% de títulos acima de 1:160. No grupo abaixo de 15 anos a prevalência foi de 6,41% e nos maiores de 15 anos foi de 2,53%.

Existem várias publicações sobre a prevalência de sorologia positiva para *Toxocara* em amostras de crianças de várias cidades brasileiras, mostrando prevalência variando de 3,6% a 54,8% (CHIEFFI et al., 1990; VIRGINIA et al., 1991; CASEIRO, 1996; ANARUMA FILHO et al., 2002;

ALDERETE et al., 2003; CAMPOS Jr. et al., 2003; AGUIAR SANTOS et al., 2004; COELHO et al., 2004; MURADIAN et al., 2005; FIGUEIREDO et al., 2005).

No Espírito Santo, MOREIRA SILVA et al. (1998), observando uma amostra aleatória de crianças maiores de um ano de idade, internadas no Hospital Infantil de Vitória, relataram 39% de teste positivo para toxocaríase. Neste mesmo Hospital, MUSSO et al. (2006) estudando uma amostra de 381 crianças atendidas na unidade de emergência, com meningite viral ou bacteriana (201 crianças) ou com outras doenças (180 crianças), encontraram 32,1% de sorologia positiva, utilizando ELISA IgG com antígeno de secreção e excreção de larvas do *T. canis*. FRAGOSO et al. (2006) avaliando a prevalência de anticorpos anti-*Toxocara* no soro de crianças matriculadas na primeira série do ensino fundamental em escolas situadas em bairros onde vive população de baixa renda do município de Vitória no Espírito Santo, encontraram 51,6% de sorologia positiva e 19,5% de soroconversão das crianças negativas no primeiro exame, após um ano.

A prevalência da infecção humana com a larva do *T. canis* está diretamente relacionada com a contaminação do solo por ovos do parasita, o qual infecta cães de todas as regiões tropicais e temperadas do mundo. A prevalência de infecções em cães, portanto é um indicador do risco de contaminação em humanos. FERREIRA et al. (1976) relataram a presença do *T. canis* em 24,9% entre 286 cães no Rio de Janeiro, (40,6% nos menores de um ano e 7,2% nos maiores de um ano). Nos cães domésticos abaixo de um ano a prevalência foi de 50,4% e nos maiores que um ano foi de 7,2%.

Em Vitória, MUSSO et al. (1997) relataram a presença de aproximadamente 100% de *T. canis* em cães de rua necropsiados no município de Vitória com idade até cinco meses. Este estudo indica um grande risco de infecção com o *Toxocara canis* no nosso meio principalmente em populações de baixa renda e justifica parcialmente as altas prevalências de sorologia positiva relatadas em diferentes amostras de crianças em Vitória.

BARRIGA (1988) avaliou 60 publicações de vários países sobre a prevalência de contaminação do solo com ovos de *T. canis* e que mostraram uma variação de 0,3% a 87%.

2.2 Toxocaríase ocular

A toxocaríase ocular ocorre quando larvas do *Toxocara* invadem o tecido ocular induzindo uma reação inflamatória, geralmente sem a presença de sinais e sintomas encontrados na larva migrans visceral (SCHANTZ et al, 1979). Geralmente é monocular e a eosinofilia é menos freqüente. Casos bilaterais foram relatados por BROWN (1970). Eles encontraram seis casos quando revisaram 245 casos de toxocaríase ocular em pacientes de vários países. É mais freqüente em crianças de quatro a seis anos de idade. As queixas visuais estão relacionadas com baixa acuidade visual, estrabismo e leucocoria (SEARL et al., 1981).

Tem sido hipotetizado que a toxocaríase ocular ocorre em infecções com baixo número de larvas de *T. canis*, insuficientes para estimular a resposta imune do hospedeiro, não havendo limite para migração da larva. Infecções com grande número de larvas induzem forte resposta imunitária e as larvas que chegam ao fígado são mortas em granulomas, reduzindo sua migração para

outros órgãos (GLICKMAN e SCHANTZ, 1981). Nestes casos a infecção é sintomática com o quadro de LMV. Corroborando a idéia de que as infecções com menor número de larvas e menor resposta imunitária tem mais chance de atingir o bulbo ocular estão: (a) o fato de ser rara a evolução da LMV para LMO e (b) e de serem baixos os títulos de anticorpos séricos na LMO.

Estudos experimentais permitiram hipotetizar que a via de acesso da larva para o olho possa ocorrer de três formas: a) através da aorta para a artéria carótida interna, artéria oftálmica e artéria central da retina ou artéria ciliar; b) através do cérebro para o nervo óptico; c) através do cérebro para o fluido cérebro-espinhal e depois para a coróide, parecendo ser essa a via mais comum (GHAFOOR et al. 1984; WATZKE et al. 1984; TAKAYANAGI et al. 1999).

As lesões na LMO humana tem sido relatadas há mais de 50 anos. A primeira publicação sobre toxocaríase ocular foi feita por WILDER (1950), que encontrou larvas, restos larvários e abscessos eosinofílicos em cortes histológicos de 24 entre 46 olhos enucleados com suspeita de retinoblastoma ou pseudoglioma. Curiosamente esse autor se refere a larvas de helmintos, mas não identificou a espécie. Isso só foi feito mais tarde por NICHOLS (1956), revendo o trabalho de WILDER e demonstrando que as larvas descritas eram larvas no segundo estágio (L2) do *T. canis*.

Depois do trabalho de WILDER (1950) começaram a aparecer várias publicações de casos e série de casos, mostrando que as lesões oculares na toxocaríase assumiam aspectos diversos, enquadrados em nove formas: granuloma de pólo posterior, granuloma periférico, papilite óptica, endoftalmite,

larva móvel na coriorretina, neurorretinite subaguda unilateral difusa (DUSN), ceratites, conjuntivites e comprometimento do cristalino (SHIELDS et al., 1984).

Fatores de risco para a toxocaríase ocular. As primeiras descrições da LMV já demonstravam que ela afeta particularmente as crianças abaixo de seis anos, sendo que os casos mais graves foram diagnosticados em crianças de 18 meses a três anos de idade. A tendência da criança de levar a mão e outros objetos sujos a boca, apresentar geofagia (um a seis anos), aliada a um contato íntimo com animais de estimação faz com que elas sejam extremamente vulneráveis a infecção devido ao risco de ingestão de grandes quantidades de ovos (ORÉFICE et al., 1991). Crianças mais velhas e adultas estão menos sujeitos à contaminação ambiental ou quando expostos tendem a ingerir uma menor quantidade de ovos, apresentando formas assintomáticas ou oligossintomáticas da LMV incluindo a ocular e cerebral. Nestes casos a geofagia não parece ser um fator de risco importante para a toxocaríase ocular. A posse de animais domésticos, a concentração de cães em áreas urbanas (praias, parques e praças), a falta de higiene e saneamento básico, bem como baixo nível sócio-econômico, contribuem para disseminação da toxocaríase, incluindo a ocular. MAESTRINI et al. (1995) demonstraram que o contato com águas naturais também se associou à soropositividade para toxocaríase .

Epidemiologia da toxocaríase ocular. Existe pouca informação sobre a incidência e prevalência da toxocaríase ocular. A maioria das informações se refere a estudo de casos isolados ou de pequenas series de casos. Em uma revisão feita em 1974, BROWN (1974) relatou que até esta data, tinham sido

diagnosticados no mundo 403 casos de toxocaríase ocular, publicados em 73 artigos em 19 países.

SCHANTZ et al. (1980), nos Estados Unidos, investigando 24 pacientes com toxocaríase, com idade entre quatro e 17 anos e sorologia positiva para toxocaríase, encontraram associação entre a toxocaríase ocular e a presença de cães em domicílio ou ao seu redor. Já DESPOMMIER (2003) relata uma maior freqüência em crianças até a primeira década de vida.

MAETZ et al. (1987) fizeram o primeiro estudo de prevalência da toxocaríase ocular e encontraram um caso de toxocaríase ocular para cada 1000 habitantes no estado de Alabama nos USA.

ORÉFICE et al. (1991) estudando 30 casos de toxocaríase ocular em Belo Horizonte, observaram que a idade dos pacientes variava de dois a 26 anos com média de 14 anos e que o contato com cães de domicílio principalmente filhotes é um importante fator responsável pela transmissão da toxocaríase (100% dos casos tiveram contato com cães).

Em outro estudo realizado em Minas Gerais no município de Rio Acima, MAESTRINI et al. (1995), não encontraram nenhum caso suspeito de toxocaríase ocular em 300 crianças com idade entre sete e 14 anos, nas quais a sorologia positiva para *Toxocara* ocorreu em 7%.

Em estudo de revisão sobre a toxocaríase ocular na Suíça, TRAN et al. (1995) relataram que ela é responsável por cerca de 3% das pan-uveítes.

HOLLAND et al. (1995) não observaram nenhuma lesão ocular após avaliação em 2129 crianças na Irlanda, das quais 33% apresentavam sorologia positiva para *Toxocara*.

YOSHIDA et al. (1999), no Japão, fizeram um estudo retrospectivo da toxocaríase ocular em 383 pacientes com uveíte de causas desconhecidas encontrando 14,3% com sorologia positiva para *Toxocara*, freqüência significativamente maior do que os 1,5% encontrados em 1737 (grupo controle) sem lesão ocular. Examinando 22 amostras de humor vítreo de pacientes com uveíte de causas desconhecidas encontraram 50% positivas para presença de anticorpos anti-*Toxocara*. Destes apenas três apresentaram também sorologia positiva, mostrando a grande discrepância entre a pesquisas de anticorpos no bulbo ocular e a feita no soro.

MIRDHA e KHOKAR (2002), na Índia, pesquisaram anticorpos anti-*Toxocara* em 68 pacientes, com idade entre 1 a 30 anos, que apresentavam quadro sugestivo de toxocaríase ocular como granuloma de pólo posterior ou granuloma periférico ou endoftalmite ou neurite óptica. No grupo de pacientes menores de 15 anos a sorologia foi positiva em 17%, tendo sido de 4% nos maiores de 15 anos.

Em um estudo realizado por GARCIA et al., (2004) em uma população de 990 escolares no município de Natal, RN, foi relatada 0,2% de toxocaríase ocular, representando dois casos por mil escolares.

GOOD et al. (2004) nos Estados Unidos realizaram um inquérito em 4043 escolas, enviando questionários aos responsáveis de cada aluno (entre 3 e 19 anos de idade), para obter informação sobre o diagnóstico ou suspeita de toxocaríase ocular. Receberam respostas de 121.156 alunos das quais 184 continham informações positivas sobre toxocaríase ocular. Após contacto com os pais foram eliminados 149, permanecendo 25 como casos confirmados (10 não atenderam a essa segunda chamada). Com base nesses dados os autores

calcularam uma incidência de 6,6 casos de toxocaríase ocular por 100.000 escolares até 19 anos de idade, considerando apenas os casos nos quais o diagnóstico foi confirmado. Considerando os casos suspeitos, mas não confirmados, a incidência vai para 9,7 casos /100.000 escolares. Os autores não observaram diferença significativa na prevalência de lesões oculares entre meninos e meninas, ao contrário do que é relatado, para a prevalência de sorologia positiva para *Toxocara* em crianças, onde há predomínio do sexo masculino (GILLESPIE et al., 1993; SCHANTZ et al. 1980) .

STEWART et al. (2005) analisando 2185 uveítes entre 1977 e 1996 em um serviço de oftalmologia da Universidade da Califórnia (USA), encontraram toxocaríase ocular em 22 pacientes (1% dos casos investigados), sendo 10 em homens e 12 em mulheres, com média de idade de 16,5 anos.

Em Vitória-ES examinamos, no Ambulatório de Oftalmologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, 171 crianças com sorologia positiva para *Toxocara*, apenas duas crianças apresentaram lesões sugestivas de toxocaríase (ZANANDRÉA et al., dados não publicados).

As observações sobre a ocorrência da toxocaríase ocular especialmente no Brasil são ainda incompletas. Apesar de altas taxas de prevalência de sorologia positiva em crianças, o número de casos de LMO é relativamente pequeno, o que pode refletir um sub-diagnóstico ou o fato de a lesão ocular ser realmente pouco freqüente na infecção pelo *Toxocara*.

Formas clínicas da toxocaríase ocular. Uma das primeiras classificações da toxocaríase ocular foi realizada por WILKINSON e WELCH (1971) em três formas: endoftalmite, granuloma de pólo posterior e granuloma

periférico, mas SHIELDS (1984), baseado em uma revisão de literatura, descreveu nove formas de apresentação da toxocaríase ocular, relatadas a seguir.

a) Endoftalmite: É a forma mais freqüente e geralmente se apresenta em crianças. É uma reação inflamatória grave da retina e do vítreo. Clinicamente se caracteriza por uma massa branco-amarelada, podendo apresentar descolamento exsudativo de retina e sinéquias posteriores. Na endoftalmite por toxocaríase a dor, a hiperemia e fotofobia não são acentuadas. Podem ser observadas alterações de câmara anterior como “flare”, células, hipópio, e precipitados ceráticos do tipo granulomatosos. Após a fase aguda ocorre a formação de membrana retro-cristaliniana, seclusão pupilar e catarata. Outras complicações podem ocorrer como glaucoma e phthisis bulbi.

b) Granuloma de pólo posterior: Caracteriza-se por uma lesão granulomatosa solitária localizada no pólo posterior geralmente entre o disco óptico e a mácula. É uma massa protusa branca com halo preto devido a sufusão hemorrágica associado a um edema peri-lesional (estrias da membrana limitante interna da retina). Os vasos que passam em cima das lesões são tortuosos. Ocorre ligeira reação de câmara anterior e moderada reação de corpo vítreo. Em fases cicatriciais há apenas a lesão branca elevada sem a hemorragia, porém com halo pigmentado e estrias na membrana limitante interna. Em alguns casos há formação de trave fibrótica que pode se estender da lesão até do nervo óptico ou a mácula.

c) Granuloma periférico: Localiza-se entre o equador e a periferia retiniana, sendo caracterizado por uma massa branca e grande, próxima à face posterior do cristalino, geralmente acompanhada de dobras da retina. A tração da retina

pode levar a uma heterotopia da mácula, resultando em baixa acentuada da visão. O quadro ocular é acompanhado por uma reação inflamatória leve ou moderada do segmento anterior, com um envolvimento mais grave do corpo vítreo.

d) Larva móvel em coriorretiniana: Considerada por muitos como fase inicial da neurorretinite subaguda unilateral difusa. Neste caso a larva migra aleatoriamente através dos tecidos deixando alterações pigmentares ou traços na coriorretina. A larva pode desaparecer completamente deixando apenas seu traço ou pode ser encapsulada, produzindo uma massa focal. Quando a larva morre uma inflamação intra-ocular severa pode ocorrer, e em alguns casos a inflamação pode ser mínima causando cicatriz pigmentar.

e) Neurorretinite subaguda unilateral difusa (DUSN): Primeiramente descrita por GASS et al. (1978), é geralmente unilateral, e tem sido descrita como causada por larvas de *Toxocara* e de outros helmintos como *Ancylostoma caninum* e o *Bayslisascaris procyonis*. Compromete crianças e adultos jovens, com perda progressiva da visão. Nas fases iniciais, as lesões retinianas são numulares e em grumos com corpos brancos amarelados. As lesões sofrem cicatrização e novas lesões podem ser observadas em áreas adjacentes. À medida que evoluem, ocorre estreitamento vascular retiniano o qual inicialmente só afeta as arteríolas e, progressivamente, compromete as vênulas. Há palidez progressiva do nervo óptico e os vasos vão se tornando esbranquiçados (atenuados), sem fluxo sangüíneo visível e o disco óptico atrofiado.

No Brasil a DUSN é considerada uma importante causa de uveíte posterior em crianças e jovens. ORÉFICE et al. (1991) descreveram dois casos

atípicos de *T. canis* (lesões múltiplas, nodulares e pequenas) que posteriormente foram diagnosticados como neurorretinite subaguda unilateral difusa. SOUZA e CUNHA (1992) descreveram dois casos de DUSN apresentando a larva móvel. OLIVEIRA e ORÉFICE (1992) relataram sete casos de DUSN, mas não evidenciaram as larvas móveis. ORÉFICE et al. (1994) estudaram 21 casos de DUSN e encontraram dois pacientes com a larva móvel visível.

f) Neurite óptica: A larva do *T. canis* pode, algumas vezes, causar reação inflamatória do disco óptico. Ocorre a elevação do disco óptico, com vasos telangiectásicos e, em alguns casos, com exsudação sub-retiniana. Pode ocorrer vitreíte.

g) Ceratite: O *Toxocara* parece ter uma predisposição para envolver o fundo de olho, porque ele se aloja nas pequenas artérias do pólo posterior e da periferia retiniana, mas da mesma forma a larva pode se localizar nas pequenas artérias da região límbica córneo-escleral ocasionando lesão nesta região. A larva geralmente se localizada na periferia da córnea e pode ser observada na biomicroscopia.

h) Conjuntivite: Ocorre em associação com a com ceratite. Um estudo na Índia demonstrou que a ceratoconjuntivite foi a causa mais comum de doença ocular causada por nematóides (JAFFERY, 1955).

i) Acometimento do cristalino: Reação inflamatória no cristalino e catarata secundárias a presença da larva móvel podem raramente ocorrer (KAREL et al. 1977).

Além dessas formas foram descritas outras manifestações menos freqüentes como hemorragia retiniana isolada, embolização larvária, iridociclite,

granuloma na câmara anterior, e lesões orbitárias. A presença de membrana neovascular coroidal foi observada após coriorretinite por toxocaríase ocular (MONSHIZADEH et al., 2000). Foi relatada a associação da toxocaríase ocular com ciclite heterocrômica de Fuchs em uma paciente de 26 anos que apresentava uveíte intermediária unilateral (TEYSSOT et al., 2005).

A freqüência dessas diferentes formas de toxocaríase ocular é variável.

ORÉFICE et al. (1991), analisando 30 casos de toxocaríase ocular, observaram granuloma posterior em 53,3%, granuloma periférico em 33,3%, granuloma de pólo posterior associado a granuloma periférico em 3,33%, endoftalmite em 3,33% e DUSN em 6,67%.

STEWART et al. (2005) avaliando 2185 uveítes no Francis I. Proctor Foundation (São Francisco, Estados Unidos), encontraram 22 casos de toxocaríase ocular sendo o granuloma periférico, granuloma na mácula e a vitreíte encontrados em 50%, 50% e 25% dos casos respectivamente. A principal causa de baixa de visão foi a vitreíte em 52,6% dos casos, o edema macular em 47,4% e o descolamento de retina tracional em 36,8%.

Leucocoria pode ocorrer na toxocaríase ocular. Diversas doenças como doença de Coats, retinoblastoma, retinopatia da prematuridade, toxoplasmose, persistência do vítreo primário hiperplásico e uveítes intermediárias estão relacionados à presença de leucocoria (SHIELDS, 1984). Em um estudo posterior em 500 pacientes referidos com possível retinoblastoma SHIELDS et al. (1991) diagnosticaram 212 como sendo pseudoretinoblastomas, dos quais, 16% eram toxocaríase ocular presumida.

A patogênese das lesões oculares é muito mal conhecida. A larva penetra no olho através dos vasos retinianos, e seu diâmetro de 18 a 21

micrometros explica a razão pela qual o parasita vai bloquear os vasos da região macular ou da periferia retiniana com o surgimento do granuloma nesses locais (el MATRI et al, 1990).

Diagnóstico da toxocaríase ocular. O diagnóstico definitivo da toxocaríase em humanos pode apenas ser feito identificando as larvas em biópsia, em fluidos oculares ou em necrópsias. A observação da larva móvel durante a oftalmoscopia confirma o diagnóstico de larva migrante no bulbo ocular, embora não permita a identificação da espécie. Todos os outros métodos indiretos sugerem que a infecção por *T. canis* pode ser responsável pela doença apresentada pelo paciente, mas não representa um diagnóstico etiológico definitivo. Dessa forma o diagnóstico de toxocaríase ocular na maioria dos casos é presumido (SHIELDS, 1984).

Ao lado dos dados epidemiológicos, o diagnóstico clínico da toxocaríase ocular pode ser facilitado pela investigação dos sinais, através da biomicroscopia com lâmpada de fenda, oftalmoscopia binocular indireta, ultrasonografia ocular, angiografia fluoresceínica. Mais recentemente a tomografia de coerência óptica (TCO) vem se mostrando eficaz para a ajuda do entendimento da fisiopatologia do granuloma retiniano do *Toxocara canis*, permitindo inclusive o acompanhamento da migração da larva com detalhes, nas camadas intra-retinianas (SUZUKI et al., 2005; LAGO et al., 2006).

A sorologia positiva é o mais importante marcador da infecção por *Toxocara* em humanos quer na forma assintomática como na sintomática. A obtenção de antígenos de excreção e secreção de larvas de *T. canis* mantidos em cultura e o desenvolvimento de técnicas imunoenzimática (ELISA)

permitiram a padronização do teste sorológico dotado de boa sensibilidade e especificidade para a pesquisa de anticorpos anti-*Toxocara* (GLICKMAN et al 1985). Sorologia usando antígenos de secreção tem sensibilidade de 80% e especificidade de 90% a 95% (JACQUIER et al.,1991; MAGNAVAL e BAIXENCH, 1993).

Resultado falso positivo pode ocorrer em portadores de ascaríase, estrogiloidíase, trichinelose e fasciolíase. A adsorção de soro em antígenos desses vermes pode melhorar a especificidade (CAMARGO et al.,1992). Falsos negativos são raros e apenas ocorrem em alguns casos recentes ou muito antigos de LMO.

Na toxocaríase ocular o título de anticorpos anti-*Toxocara* no soro igual ou maior que 1:32 apresenta sensibilidade de 73% e especificidade de 95%. Reduzindo a diluição para maior ou igual a 1:8, aumenta a sensibilidade para 90% e reduz a especificidade para 91% (POLLARD et al.,1979). Muitos oftalmologistas consideram diluição maior ou igual a 1:8 para ser positiva como positiva para toxocaríase ocular se o paciente apresentar sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico. (SHIELDS,1984). No entanto, alguns autores têm notado títulos séricos bem menores (KIELAR,1983) ou mesmos sorologias negativas (SCHANTZ et al., 1979) na toxocaríase ocular. Uma elevação gradual dos títulos, em pacientes com sintomas oculares, sugere LMO e representa possivelmente uma infecção em curso (FELBERG et al.,1981).

Sorologia positiva é importante para o diagnóstico da toxocaríase ocular, mas ela pode ser encontrada sem doença ocular sintomática e a sorologia negativa não exclui o diagnóstico de toxocaríase ocular.

Nos casos de forte suspeita de toxocaríase ocular, com sorologia negativa (não reagente) ou com títulos muito baixos, a pesquisa de anticorpos anti-*Toxocara*, da classe IGg, pode ser feita pelo método ELISA no humor aquoso ou no humor vítreo, onde os resultados podem ser melhores e confirmar o diagnóstico (BIGLAN et al.,1979; BRASSEUR et al., 1984 e GLICKMAN et al., 1979). O humor vítreo é obtido através de vitrectomia ou aspiração por agulha via pars-plana do olho e o humor aquoso através de paracentese de câmara anterior.

Pacientes com LMV clássica usualmente apresentam leucocitose e eosinofilia. Os eosinófilos constituem o principal componente de infiltração celular e do granuloma em torno da larva ou de seus antígenos (LUZNALYSKOV et al., 2000). A eosinofilia está presente em 73% de pacientes com toxocaríase oculta; 9% dos casos incompletos de LMV e em 81% em casos suspeitos de LMO (PAWLOWSK, 2001). A presença de eosinófilos no vítreo e ou humor aquoso reforça o diagnóstico de toxocaríase ocular (BELMONT et al., 1982).

Anticorpos IgE anti-*Toxocara* estão presentes em alguns casos de toxocaríase humana e são altamente específicos (ZARNAWSKA et al.,1995; PARK et al 2000). Títulos elevados de anticorpo IgE inespecíficos estão presentes em 35% dos casos sintomáticos e em 24% dos casos assintomáticos (OBWALLER et al.,1998). Segundo BRASSEUR et al. (1984) existe uma produção local de IgE no vítreo, 15 vezes maior do que no sangue e a dosagem no humor aquoso é semelhante em relação ao sangue, quando há toxocaríase ocular. MAGNAVAL et al. (2002) na França, analisando o soro e o humor aquoso de 14 pacientes com toxocaríase ocular, verificaram que a

associação da pesquisa de anticorpos anti-*Toxocara* IgG (por Western-blotting) usando antígeno de excreção e secreção do *Toxocara* e anticorpos anti-*Toxocara* IgE utilizando o mesmo antígeno, possibilita uma maior eficácia no imunodiagnóstico da toxocaríase ocular.

PARK et al (2000) estudando cinco casos de toxocaríase ocular em adultos coreanos, relataram altos títulos de anticorpos anti-*Toxocara* IgE específica no soro desses pacientes.

Métodos baseados em PCR usando marcadores genéticos em ITS (espaços transcritos internos) do DNA ou RNA ribossomal têm sido mais uma alternativa em relação aos métodos tradicionais para identificação de nematóides (GASSER et al.,1994; NEWTON et al.,1998c), podendo vir a ser úteis no diagnóstico da toxocaríase.

Tratamento da toxocaríase ocular. Não existe nenhum esquema terapêutico comprovadamente eficaz para toxocaríase. O primeiro ponto que merece destaque é a dúvida a cerca de se tratar pacientes assintomáticos, mas que apresentam níveis elevados de anticorpos anti-*T. canis* e eosinofilia. Com relação aos pacientes sintomáticas não há dúvidas quanto à necessidade de tratamento.

Vários anti-helmínticos como dietilcarbamazina, tiabendazol, benzemidazol (febendazol, mebendazol, albendazol) já foram utilizados para toxocaríase sistêmica. O albendazol na dose de 10 mg/kg/dia durante cinco dias (OVERGAAUW, 1997), o dietilcarbamazina: 6 mg/kg/dia por 21 dias (DEGOUY et al., 2001), o mebendazol: 10 a 15 mg/kg/dia por 21 dias

(MAGNAVAL, 1995) e o tiabendazol na dose de 25 a 50 mg/kg/dia por sete a dez dias (EHRHARD e KERNBAUM, 1979).

Alguns autores preconizam o uso de corticóides via oral, nas formas clássicas mais graves e com envolvimento ocular, principalmente quando há morte da larva e liberação de numerosos fatores antigênicos inflamatórios (BRASSEUR et al., 1984; ORÉFICE, 2000). Cicloplégicos e corticóides tópicos são utilizados quando ocorre severa inflamação do segmento anterior ocular para prevenir sinéquias posteriores e o glaucoma.

Recentemente novas experiências realizadas para o tratamento da toxocaríase ocular tem sido feitas usando carregadores lipossomais e glucanos imunomoduladores associadas ao albendazol e febendazol. Estes estudos demonstram que esta associação aumenta a eficácia do tratamento (HRCKOVA e VELEBNY, 2001).

As lactonas macrolíticas (avermectinas e milbemicinas) que incluem a ivermectina, são anti-helmínticos claramente superiores em relação às outras classes, oferecendo uma ampla combinação de espectro, segurança e potência. Foram aprovadas por serem eficazes e seguras para o uso contra um amplo número de doenças parasitárias em animais e recentemente têm sido utilizadas em parasitoses humanas. A margem de segurança dessa classe de medicamento é atribuída ao fato de que os mamíferos não apresentarem os canais de cloro (glutamato), nos quais se ligam as lactonas macrolíticas. A ivermectina tem sido usada em tratamento de toxocaríase experimental com bons resultados (CARRILLO e BARRIGA, 1987; CLARK et al., 1992). Entretanto, MAGNAVAL (1998) demonstrou aparente baixa eficácia da ivermectina em um estudo comparativo entre albendazol e febendazol, em

pacientes com eosinofilia e teste positivo para toxocaríase, mas propõe que novas pesquisas sejam feitas para avaliar o efeito da ivermectina na toxocaríase humana. Segundo PAWLOWSKI (2001) os estudos experimentais existentes ainda são insuficientes para se saber a real eficácia das ivermectinas em toxocaríase humana.

MORA et al. (2005) relataram melhora acentuada de um paciente que apresentava endoftalmite por *T. canis* confirmada pela sorologia do sangue e vítrea, após a associação de ciclosporina A e pequenas doses de corticóide (via oral).

O tratamento cirúrgico através de técnicas vítreo-retinianas (vitrectomia e retinopexias) são utilizadas na presença de complicações como descolamento de retina, catarata, opacidades do vítreo, membrana epirretiniana com tração macular e ou de nervo óptico (TREISTER e MACHEMER, 1977; BELMONT et al., 1982; BRASSEUER et al., 1984; RODRIGUES, 1986; SMALL et al., 1989; MAGUIRE et al., 1990; HAGLER et al., 1998; AMIN et al., 2000), e as cirurgias fistulizantes para o glaucoma. A fotocoagulação com laser é usada para destruir completamente a larva móvel sub-retiniana se a mesma for encontrada (SIAM, 1973; FITZGERALD e RUBIN, 1974). A extração da larva durante a cirurgia vítreo-retiniana tem sido descrita, mas ainda não é considerada uma técnica terapêutica (YAMAMOTO et al., 1999). O prognóstico visual após uma cirurgia vítreo-retiniana é freqüentemente limitado pela ambliopia comum na população pediátrica (MAGUIRE et al., 1990).

2.3 Modelos experimentais de toxocaríase ocular

Várias espécies de animais, de roedores a primatas não humanos tem sido utilizadas no estudo da toxocaríase ocular experimental. Nos diferentes modelos estudados houve não só variação na quantidade de ovos e larvas administrados como também na rota de administração das larvas e na metodologia utilizada para observação das lesões.

Uma das primeiras observações experimentais sobre toxocaríase ocular foi feita em camundongos inoculados por via oral com ovos larvados de *T. canis*. Foram encontradas larvas intra-oculares na primeira semana após a inoculação, permanecendo estável o número de larvas a partir da segunda semana. Essas observações indicam que as larvas podem permanecer viáveis no bulbo ocular por longos períodos de tempo (OLSON, 1962). Em animais que sofreram uma re-inoculação foram observadas hemorragias oculares, mas em freqüência semelhante ao grupo não previamente infectado.

Alguns autores que inocularam camundongos com grande número de larvas não relataram o achado dessas larvas nos bulbos oculares (DUNSMORE et al., 1983; ABO-SHEHADA e HERBERT, 1984). No entanto, outros pesquisadores relataram o achado de larvas oculares, embora em baixa freqüência em camundongos inoculados com ovos embrionados, mais precocemente com maiores inóculos e mais tardiamente com inóculos menores (FENOY et al., 2000). Mesmo com número muito baixo de ovos larvados esses autores mostraram que há chance de infecção ocular (FENOY et al., 2001).

Em ratos e hamsters não foram observadas larvas no bulbo ocular após inoculação de ovos larvados (BURREN, 1972).

Experimentos em cobaias foram feitos para estudos de produção de IgE anti-*Toxocara* e seus efeitos ou pesquisa de anticorpos e antígenos nos humores do bulbo ocular. A injeção intra-vítrea de larva de helminto em cobaias produziu aumento da produção local de IgE, em 90% dos animais (ROCKEY et al., 1979). ROCKEY et al. (1981) estudando a reação anafilática de cobaias sensibilizadas com IgE anti-*Toxocara*, verificaram a presença de degranulação de mastócitos, infiltrado eosinofílico e de células plasmáticas no olho após, desencadeamento da reação com inoculação intravítrea de larvas. Posteriormente (ROCKEY et al., 1983) demonstraram que a infecção intravítrea com larvas induz intensa eosinofilia nos humores vítreo e aquoso. Os eosinófilos colhidos e colocados juntos com larvas "in vitro" aderiram às larvas, mas estas eliminavam parte do revestimento, eliminando assim os eosinófilos aderidos. Admitiram os autores que esses mecanismos devem existir "in vivo" e facilitaria o escape das larvas ao efeito lesivo dos eosinófilos.

Experimentos em coelhos visaram não só o estudo das lesões, mas também a pesquisa de anticorpos nos humores aquoso e vítreo. Em coelhos inoculados com 50.000 ovos por via oral ou com larvas via carótida, observado até seis meses após o inóculo, não se observou lesão ocular, mas verificou-se a presença de anticorpos anti-*Toxocara* e antígenos de larvas no líquido de câmara anterior do olho (DZBENSKI et al., 2001). No Brasil, HIRATA (1995) pesquisou anticorpos anti-*Toxocara canis* através do teste de ELISA no soro e humor aquoso em coelhos, inoculando larvas de *T. canis* no peritônio e no corpo vítreo. Verificou-se que a inoculação intravítrea de larvas determina uma produção local de anticorpos.

Em primatas não humanos a infecção com ovos do *T. canis*, pode produzir migração de larvas para o olho. Uma das primeiras publicações relata o achado de uma larva em um olho de dois macacos entre nove inoculados, mas não faz referência as lesões oculares concomitantes (WISEMAN, 1969). Já LUXENBERG (1979) inoculando macacos por via oral, por via intra-arterial (carótida) e por via intra-ocular fez descrições detalhadas sobre as lesões oculares. Nos animais inoculados por via oral observou lesões hemorrágicas focais e flare na câmara anterior, que desapareceram no fim de sete semanas. Em nenhum dos macacos observou larvas nos bulbos oculares e a histopatologia dos olhos feita após três meses de observação mostrou granuloma eosinofílico, mas sem larvas em um dos olhos de um dos animais. Já nos animais inoculados por via intra-ocular as lesões foram fartas, de fácil observação, como era de se esperar. Havia endoftalmite com aparecimento de granulomas eosinofílicos em várias localizações. No único animal inoculado com larvas na artéria carótida, observou uma provável larva no humor vítreo de um olho.

GLICKMAN e SUMMERS (1983) inoculando 16 macacos, não observou anticorpos anti-*Toxocara* nos humores vítreo e aquoso, nem sinais de lesões oculares em 16 macacos inoculados com 45.000 ovos de *T. canis*.

WATZKE et al (1984) inocularam macacos por via intra-ocular, intravenosa e periocular e observaram lesões intra-oculares e presença de larvas nos macacos que receberam inoculação intravítrea.

Há duas publicações sobre inóculo experimental (100 a 200 ovos) de *T. canis* em voluntários humanos, tendo sido demonstrado que nenhum dos voluntários apresentaram sinais ou sintomas da infecção, apesar de terem

desenvolvido eosinofilia acentuada.(SMITH e BEAVER, 1953; CHAUDHURI e SAHA, 1959).

Nos últimos anos tem sido demonstrado que o gerbilo é um bom modelo para toxocaríase ocular. Esses animais têm olhos grandes com retinas pigmentadas, o que facilita a oftalmoscopia. Também eles apresentam retina bastante semelhante a do homem (IMADA et al., 2003; BYTYQI e LAYER, 2005).

TAKAYANAGI et al. (1999) compararam a incidência de lesões oculares em 20 gerbilos, com idade entre três a quatro meses e em 11 camundongos fêmeas, após a inoculação de 17 ovos/g peso de *T. canis* em cada animal, baseado no método de OSHIMA (1961). Ambos os grupos foram anestesiados com pentobarbítose 30 mg/kg peso e suas pupilas foram dilatadas com midriáticos, uma gota em cada olho. Exames oculares foram realizados com oftalmoscópio binocular indireto e câmara digital, modificada para observar pequenos animais. Os camundongos foram examinados do dia 0 ao 78º dia após o inóculo e os gerbilos do dia 0 ao 158º dia. Demonstraram, após oftalmoscopia, que no grupo dos gerbilos a incidência de lesões oculares foi maior: acima de 95% dos animais apresentaram lesões oculares, podendo estar presentes a partir do terceiro dia após a inoculação. Graves alterações oculares foram documentadas, entre elas: a) hemorragia vítrea, vista em 2 dos 20 gerbilos no sétimo dia, b) hemorragias da coróide, as mais freqüentes, em cerca de 95% dos desses animais, c) hemorragias retinianas presentes em cerca de 55% dos animais, d) grandes hemorragias foram encontradas ao redor do nervo óptico em dois gerbilos, e) lesões exsudativas dos tipos dura e algodonsa, foram detectadas em 75% dos casos entre o terceiro dia e o fim

da observação, f) peri-vasculites foram freqüentemente observadas após uma simples inoculação de ovos. Comparando os fundos de olho de gerbilos e camundongos também foi observado que o fundo ocular dos primeiros é cinza escuro em contraste com fundo ocular albicans dos camundongos, o que possibilitou um maior contraste das larvas de cor branca nos gerbilos. Foi verificado que córneas de camundongos são mais espessas e edemaciadas do que as dos gerbilos, dificultando a observação através da oftalmoscopia.

ALBA-HURTADO et al. (2000) inocularam por via oral dois grupos de gerbilos machos (45 cada) com idade entre 80 e 90 dias de vida, com 1000 ovos larvados de *T. canis*. Também observaram dois grupos controles (27 cada) sem inóculos e fizeram uma investigação histopatológica. As larvas foram encontradas nos olhos em 90% dos animais entre os 5º e 60º dias. Muitos animais também apresentavam edema de pálpebra após o 40º dia e o exame histopatológico realizado entre o 10º e 60º dia revelou uma ou mais larvas associadas as lesões oculares em 46% dos animais. Entre os 20º e o 60º dias foram encontradas larvas fora do bulbo ocular no tecido adiposo e no 60º dia após o inóculo, lesão granulomatosa com necrose central foi encontrada na retina e processo ciliar do olho de um animal.

AKAO et al. (2000) inocularam por via oral 17 ovos larvados de *T. cati* por g peso do animal em oito gerbilos e a mesma quantidade de ovos de *T. canis* em 57 gerbilos. A oftalmoscopia binocular indireta foi realizada do dia 0 ao dia 156º e as alterações oculares foram comparadas nos dois grupos. As lesões oculares foram menos prevalentes no grupo infectado com *T. cati*, com prevalências assim distribuídas, respectivamente no grupo infectado com *T. cati* e *T. canis*: hemorragia de coroide em 62% e 82,5%; hemorragia de retina

31,2% e 83,8%; hemorragia de vítreo 50% e 21,1%; vasculites em 37,5% e 52,6%; lesões exsudativas em 25% e 77,2% e larvas em 50% e 82,5%.

HAYASHI et al. (2003) fizeram inoculação intracraniana (300 ovos) de larvas em gerbilos e mostraram a migração das larvas de *T. canis* do cérebro para o nervo óptico. Hemorragias de coróide e vítrea foram observadas nestes gerbilos e nenhuma lesão granulomatosa foi detectada até o 60^o dia após o inóculo.

Verifica-se que, nos modelos experimentais em camundongos, ratos, hamsters, cobaias e coelhos, as lesões oculares após inoculação de ovos embrionados não são freqüentes e não são de fácil observação "in vivo" através da oftalmoscopia. Já o modelo de primatas, embora tenha mostrado poucas lesões, poderia ser útil pela semelhança com o homem, mas é inviável pelo alto custo. O melhor modelo experimental, devido à alta freqüência de lesões oculares que aparecem precocemente após a inoculação de ovos larvados e devido a facilidade de realizar a oftalmoscopia é o modelo do gerbilo, como está bem discutido em revisão recente feita por FENOY et al. (2001).

3 OBJETIVOS

Descrever as lesões oculares em gerbilos infectados com *Toxocara canis*, acompanhando a sua evolução durante 38 dias através da oftalmoscopia binocular indireta e para avaliar a sua viabilidade como modelo experimental de toxocaríase ocular.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais utilizados

O gerbilo é um roedor também chamado esquilo da Mongólia, da espécie *Meriones unguiculatus*. São conhecidos pela suscetibilidade de adquirir uma ampla variedade de parasitas incluindo *Brugia pahongi*, *Strongiloides stercoralis*, *Nippostrangylus brasilienses* e *Entamoeba histolytica*. Vivem em média três anos, podendo chegar a quatro anos. Quando com cerca de 60 a 80 dias de vida, pesam entre 90 a 200 g. Ambos os sexos podem ser utilizados em experimentos, mas a fêmea é geralmente escolhida pela facilidade em manuseá-las em cativeiro.

Foram utilizados 82 animais provenientes da criação do biotério da UFES (matrizes compradas originalmente de um criador local), com idade entre quatro meses e um ano, adultos machos e fêmeas, com peso entre 100 a 150 g e de pêlo pigmentado (preto cinza e marrom) e não pigmentado. Todos os animais foram identificados pelo sistema numérico de 1 a 103 e escolhidos ao acaso.

Os animais foram mantidos no Biotério do Departamento de Patologia recebendo água e ração balanceada a vontade, alojados em gaiolas de plástico com 40cm X 30cm X 25cm, com no máximo dois animais, sob condições controladas, com luz entre as 6 h e as 18 h e escuridão entre as 18 h e as 6 h, temperatura ambiente e higienização diária.

Todos os animais foram manipulados de acordo com "Os princípios Éticos da Experimentação Animal da União Internacional Protetora dos Animais" e da lei 6638 de maio de 1979.

4.2 Obtenção dos ovos de *Toxocara canis*

Para obtenção de vermes adultos de *T. canis* cães parasitados foram necropsiados no centro de Controle de Zoonozes da Prefeitura Municipal de Vitória e da Prefeitura Municipal de Vila Velha. Os cães foram laparatomizados e o intestino delgado foi retirado após ligadura no duodeno e na região cecal. Os vermes adultos do *T. canis* foram coletados, lavados em água corrente e conservados em frascos de vidro com formol a 2%.

As fêmeas foram posteriormente seccionadas transversalmente, eliminando-se as extremidades do verme. O terço intermediário que contém os ovários era triturado com tesoura em formol a 2%. Para melhor homogeneização, o triturado era aspirado várias vezes com seringa de plástico de 10 ml, sem agulha para melhor separação dos ovos. Em seguida a suspensão era filtrada em coadeira de nylon para chá para retirada dos fragmentos mais grossos e a suspensão de ovos era mantida em frascos de boca larga, recobertos com formol a 2%, com coluna de líquido não superior a 2 cm. Os frascos eram recobertos com gaze e as tampas permaneciam semi-abertas para permitir a aeração. Ficaram em temperatura ambiente, durante seis ou mais semanas, para maturação dos ovos. Após seis semanas os ovos já tinham larvas no 3º estágio, infectantes. Embora ovos larvados estivessem presentes com 4 semanas esses geralmente eram muito pouco infectantes, já que a segunda muda ocorre entre 28 e 36 dias de incubação (DIAS, 2005).

A contagem dos ovos era feita em câmara de McMaster após centrifugação e suspensão em solução concentrada de açúcar (1,5g/ml) e os inóculos ajustados em número de ovos por ml.

4.3 Infecção dos gerbilos

A infecção dos gerbilos foi feita através da inoculação intragástrica dos ovos larvados. A inoculação era feita por gavagem utilizando-se seringa de plástico de 3 ml e agulha metálica com ponta esférica apropriada para gavagem de roedores. Cada animal recebeu aproximadamente 100 ovos larvados em estágio L3 em volume de 0.5 ml de solução salina.

Verificou-se em um experimento piloto (experimento I) deste estudo que inóculos entre 100 e 300 ovos produziam lesões oculares precoces da mesma maneira que os observados por outros autores.

4.4 Oftalmoscopia binocular indireta

Os animais foram anestesiados com éter, suas pupilas foram dilatadas com tropicamida a 1% (uma gota por cada olho). Ambos os fundos de olho de cada gerbilo foram observados antes do inóculo e do 3^o ao 38^o dias após o inóculo, com intervalos variáveis. Para observação do fundo de olho, foram utilizados o oftalmoscópio binocular indireto “all pupil” Killer sem câmara digital e o oftalmoscópio binocular indireto com câmara OHD-4.2 da EYE-TEC Equipamentos Oftálmicos, acoplado com sistema de vídeo digital colorido de alta resolução. Foi utilizada uma lente de Volk de 30 dioptrias para observação do fundo de olho de pequenos olhos e a sala de exame com pouca luminosidade. As imagens observadas eram capturadas e gravadas em computador PC utilizando-se placa de captura de imagem DAZZLE – PINACLE system.

4.5 Descrição dos experimentos

Foram feitos dois experimentos, chamados de experimento I (experimento inicial ou piloto que incluiu o teste do inóculo) e um segundo experimento para acompanhar os animais inoculados durante 38 dias (experimento II).

O experimento I (38 animais) consistiu de duas fases: uma primeira para testar o processo de inoculação e observação dos animais com OBI, usando ovos colhidos dos ovários de fêmeas de *T. canis* e uma segunda fase com o objetivo principal de avaliar a infectividade sob condições naturais de contágio, usando ovos colhidos de fezes de cães. Os resultados desse experimento não serão apresentados nesta dissertação.

O experimento II (36 animais) foi feito apenas com ovos colhidos diretamente dos ovários de fêmeas de *T. canis* e só com animais de pêlo pigmentado. O objetivo desse experimento foi avaliar a evolução das lesões oculares durante 38 dias de observação em um grupo com 30 animais e 24 dias em outro grupo com 6 animais.

Oito animais foram inoculados apenas para estudo histopatológico e sacrificados duas semanas após o inóculo.

Todos os animais que foram seguidos durante 38 dias e os oito inoculados apenas para exame histopatológico foram sacrificados depois da última avaliação oftalmoscópica, após anestesia com pentobarbital por via intra-peritoneal. Eram examinados o fígado, os pulmões, o encéfalo e os dois bulbos oculares, após fixação em formol a 10%. A inclusão foi em parafina e os cortes eram corados pela hematoxilina e eosina. Em seis animais foram obtidos cortes seriados dos bulbos oculares, seccionados por um corte sagital.

5 RESULTADOS

5.1 Oftalmoscopia binocular indireta antes do inóculo

A oftalmoscopia binocular indireta foi realizada em cada animal antes do inóculo para observação do fundo de olho do animal sem a infecção com o *Toxocara canis*.

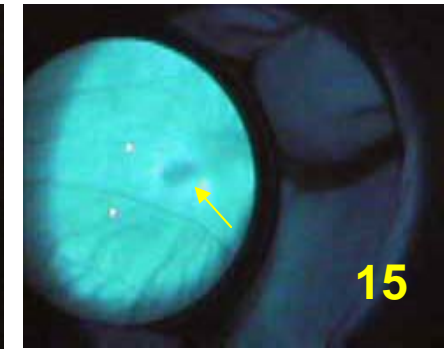
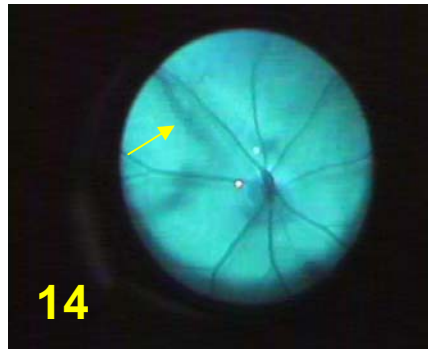
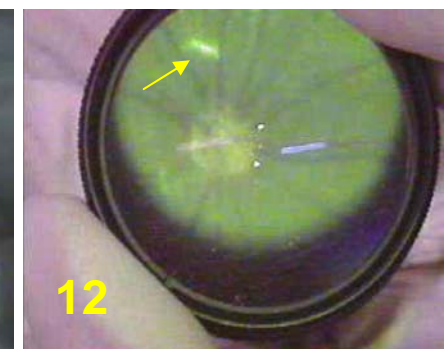
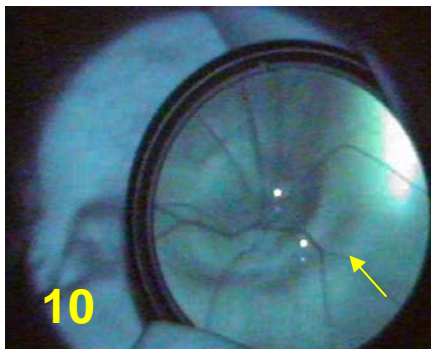
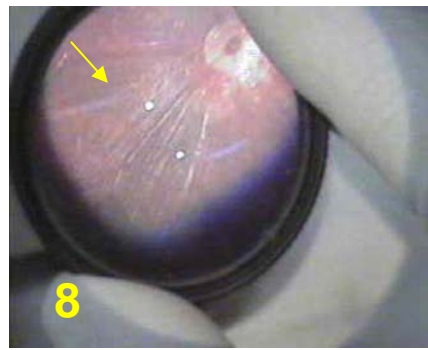
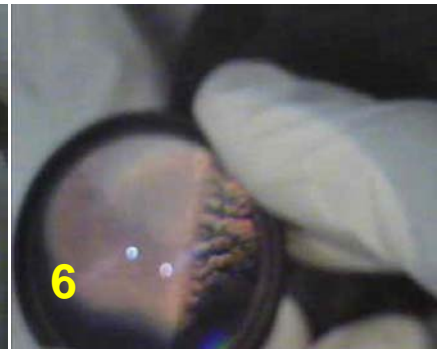
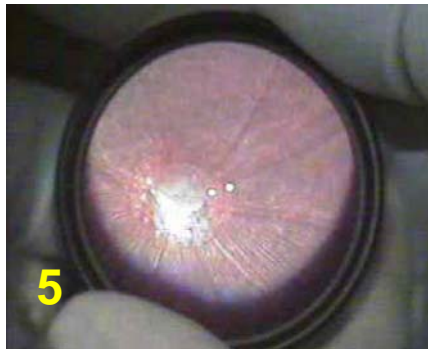
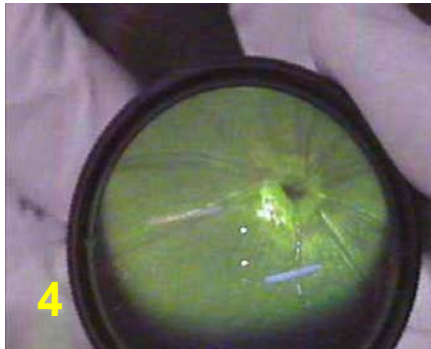
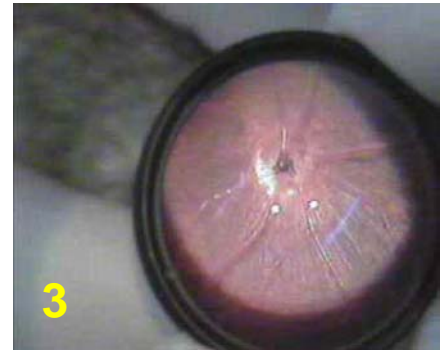
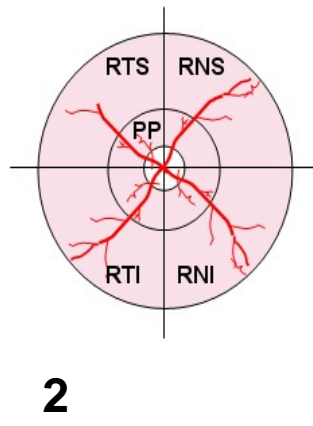
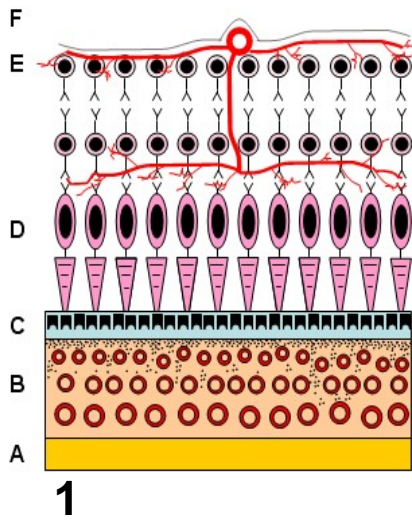
As diversas camadas da retina do animal, semelhante às do homem, de acordo com a descrição de BYTYQI e LAYER (2005), estão representadas na Prancha I - figura 1, que mostra a esclera (A), coróide (B), epitélio pigmentar da retina (C), camada sensorial da retina (D), vasos da retina e fibras nervosas (E) e vítreo (F).

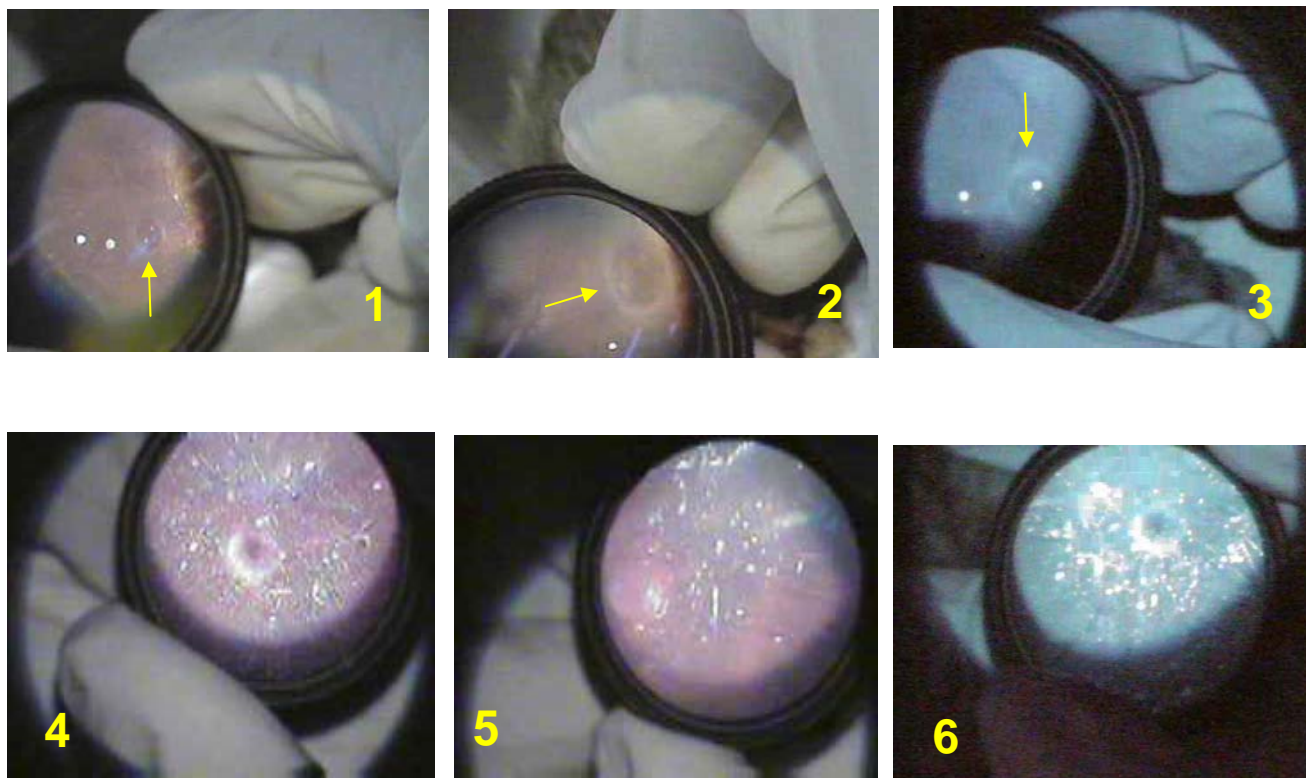
No fundo de olho do gerbilo normal (não inoculado com *Toxocara canis*) os discos ópticos eram arredondados com ou sem pigmento (Prancha I - figuras 3, 4 e 5). Os vasos retinianos emergiam do disco óptico e se dirigiam para a periferia da retina na membrana limitante interna, (Prancha I - figura 7) permitindo a observação das fibras nervosas, situadas logo abaixo desta membrana (Prancha I - figura 8). A retina era avermelhada e apresentava uma ora serrata semelhante a que se observa no homem, no entanto a “pars plana” não foi observada (Prancha I - figura 6). É interessante notar também que a mácula, como vista no homem, não foi observada em nenhum dos animais.

As alterações observadas foram: presença de manchas brancas no fundo do olho em 30% dos animais, rarefação difusa do epitélio pigmentar da retina (EPR) com observação dos grandes vasos da coróide, observada especialmente nos animais brancos ou amarelos, com menor pigmentação dos

PRANCHA I - Aspectos da retina dos gerbilos, observados antes da inoculação com ovos larvados de *T. canis*. **Figura 1:** Diagrama de camadas da retina, coróide, esclera e vítreo (A=Esclera, B=Coróide, C=Epitélio Pigmentar da Retina, D=Camada Sensorial da Retina, E=Vasos da Retina e Fibras Nervosas, F=Vítreo). **Figura 2:** Mapa de localização da retina (RNS=Retina Nasal Superior, RNI=Retina Nasal Inferior, RTS=Retina Temporal Superior, RTI=Retina Temporal Inferior, PP=Pólo Posterior). **Figura 3:** Fundo de olho normal com pigmento. **Figura 4:** Fundo de olho normal com pigmento - Luz verde. **Figura 5:** Fundo de olho normal sem pigmento. **Figura 6:** Ora serrata. **Figura 7:** Vasos retinianos normais. **Figura 8:** Fibras nervosas normais. **Figura 9:** Coloboma. **Figura 10:** Coloboma - Luz azul. **Figura 11:** Manchas brancas. **Figura 12:** Manchas brancas - Luz verde. **Figura 13:** Rarefação do epitélio pigmentar da retina. **Figura 14:** Rarefação do epitélio pigmentar da retina - Luz azul. **Figura 15:** Rarefação do epitélio pigmentar com vasos da coróide normais - Luz azul.

PRANCHA I





PRANCHA II - Aspectos da retina dos gerbilos, observados antes da inoculação com ovos larvados de *T. canis*. **Figuras 1 e 2:** Buracos retinianos atróficos. **Figura 3:** Buracos retinianos atróficos - Luz azul. **Figuras 4 e 5:** Hialose asteróide. **Figura 6:** Hialose asteróide - Luz azul.

pêlos; hialose asteróide em vítreo em um animal, coloboma de disco óptico, coróide e retina em um animal e buraco retiniano atrófico de periferia em cerca de 30% dos animais.

Na rarefação do EPR (Prancha I - figuras 13 e 14) foram encontrados poucos pigmentos, o que possibilitava a observação dos grandes vasos da coróide (Prancha I - figura 15). Manchas brancas (Prancha I - figuras 11 e 12) apareciam como manchas retinianas esbranquiçadas, homogêneas na coloração, com localização e tamanho variáveis (Prancha I - figura 3). A hialose asteróide foi vista em um animal, como pequenas opacidades branco-amareladas refletivas, aderentes na estrutura vítrea, lembrando corpos asteróides (Prancha II - figuras 4, 5 e 6). Coloboma verdadeiro da cabeça do nervo óptico, foi observado em um animal. Buracos retinianos atróficos eram observados com freqüência (30% dos animais) como lesões redondas localizadas próxima à ora serrata, acompanhados de um edema branqueado ou pigmentado em sua margem (prancha II - figuras 1, 2 e 3).

5.2 Oftalmoscopia binocular indireta nos animais inoculados com *Toxocara canis*

As principais lesões observadas serão descritas separadamente. Em seguida serão resumidas em tabelas e gráficos para facilitar a observação de sua freqüência e localização.

Para melhor compreensão das lesões e sua localização nas camadas da retina foram feitos esquemas, representados na Prancha III - figuras 1 a 9.

Para descrever a topografia das lesões observadas nos animais inoculados, a retina dos gerbilos foi mapeada nas seguintes regiões: pólo

posterior e região periférica com as retinas nasal superior e nasal inferior e retina temporal superior e temporal inferior (Prancha I - figura 2).

Hemorragia da coróide. Apresentava-se como mancha de coloração vermelha escura de pequena, média ou grande extensão. Com a evolução adquiria uma coloração amarelada sendo substituída por um tecido cicatricial e acúmulos de pigmentos. A sua localização era sub-retiniana e os vasos da retina passavam normalmente sobre ela (Prancha IV – figuras 1 a 6).

Hemorragia retiniana. Era superficial (chama de vela) ou intra-retiniana (puntiforme ou discóide), sendo provavelmente provenientes da rede capilar retiniana superficial e profunda respectivamente. A hemorragia intra-retiniana persistia por mais tempo do que a hemorragia superficial, e quando desaparecia, não deixava seqüela (Prancha IV – figuras 7 a 12).

Hemorragia vítrea. Era uma hemorragia por extravasamento de sangue dos vasos retinianos para o corpo vítreo, deixando geralmente a retina não visível. Na fase inicial ela era vermelha e podia permanecer por semanas, sendo finalmente absorvida (Prancha VI – figuras 13 a 15 e Prancha VII – figuras 1 a 3). Em alguns casos a hemorragia vítrea era mais intensa e deixava uma cicatriz de coloração branca e em um animal a cicatriz tracionava a retina.

Hemorragia central branca. Era freqüente e tinha o mesmo aspecto que se observa na oftalmoscopia humana na chamada mancha de Roth. Era vista com centro branco amarelado de tamanhos e localizações variáveis (Prancha V – figuras 13 a 15 e Prancha VI – figuras 1 a 3).

Alterações do epitélio pigmentar da retina. As áreas de rarefações do epitélio pigmentar, de modo geral, eram heterogêneas, de extensão variáveis e muito freqüentes (Prancha IV – figuras 13 a 15 e Prancha V – figuras 1 a 3).

Lesões retinianas em traços. Em alguns animais foi observado lesões retinianas em forma de traços finos, irregulares no seu trajeto e de coloração amarelo-esbranquiçados. Tinham em alguns casos trajeto tortuoso, em "zig-zag" e ocupavam posições variáveis. Em alguns animais esse traços amarelo-esbranquiçados desapareciam e em outros eles permaneciam em mais de uma observação, mas não foram vistos na última observação. Em nenhum dos casos onde se observaram esses traços, houve observação de larva do parasita (Prancha VI – figuras 4 e 5).

Presença de larvas do Toxocara. Em três casos houve observação da larva do *T. canis*. Duas larvas eram evidentes, móveis, esbranquiçadas e brilhantes. Chamava a atenção a grande mobilidade dessas larvas as quais rapidamente desapareciam entrando nas áreas de hemorragia que eram freqüentes nesses animais (Prancha VI – figuras 7 a 12). É interessante notar que nos animais nos quais encontramos larvas, essas só apareceram em um exame. Em um caso observou-se uma estrutura branco-amarelada imóvel, em torno da qual havia redução da pigmentação do epitélio pigmentar retiniano, o que sugeriu uma larva morta (Prancha VI – figura 6). Essa alteração foi observada no último exame (dia 24) feito nesse animal.

Lesões exsudativas. Apareciam como lesões amareladas, arredondadas, de localização e tamanho variáveis e foram observadas mais tardiamente (Prancha V – figura 4 a 9).

Anormalidades vasculares. Apareceram na forma de vasculite, denunciadas pela presença de manchas lineares perivasculares amareladas, geralmente nas bifurcações dos vasos (Prancha V – figuras 10 a 12).

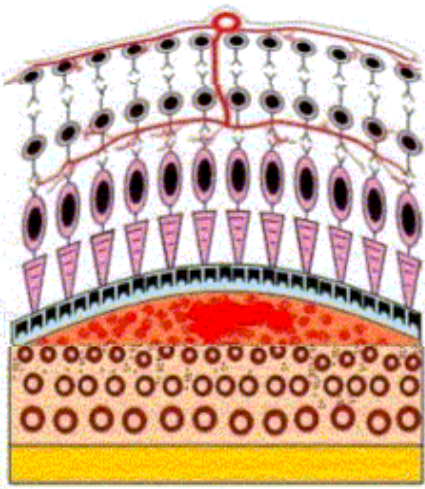
Alterações não hemorrágicas do humor vítreo. Além das hemorragias, observou-se em alguns casos presença de opacidades vítreas denunciada pelo aspecto opaco e branco-amarelado do humor vítreo, em decorrência da presença de células inflamatórias. Tecido cicatricial formando massas amarelo-esbranquiçadas eram também observadas em alguns animais (Prancha VII – figuras 4 a 9).

Descolamento exsudativo da retina. Foi observado em um animal (Prancha VII - figuras 10 a 12).

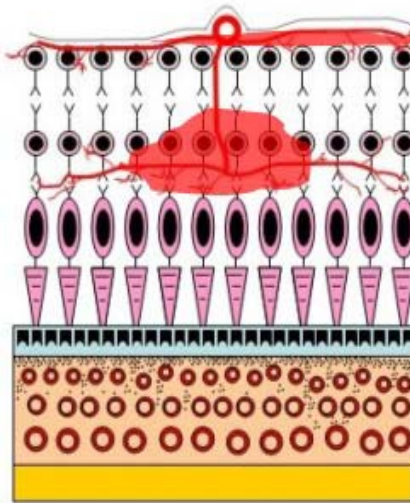
DUSN (neurorretinite subaguda unilateral difusa). Foi observada em um animal (no grupo infectado para histopatologia – examinados apenas no 14^o dia), com as características de fase aguda, semelhantes ao que se observa no homem. Caracterizava-se por opacidade vítrea associada a edema de disco óptico, lesões cinza ou amarelo-esbranquiçadas focais ou multifocais envolvendo o complexo coriorretiniano e exsudação peri-vascular intrarretiniana (Prancha VII - figuras 13 a 15).

Nas páginas 56, 57, 58, 59 e 60 estão as pranchas com figuras representativas das lesões observadas nos gerbilos infectados, sem preocupação com a indicação do dia da observação. Para dar idéia mais precisa da evolução das lesões, figuras tomadas nos diferentes dias de observação, em diferentes animais, foram agrupadas em seqüência nas pranchas VIII e IX, nas páginas 67 e 68.

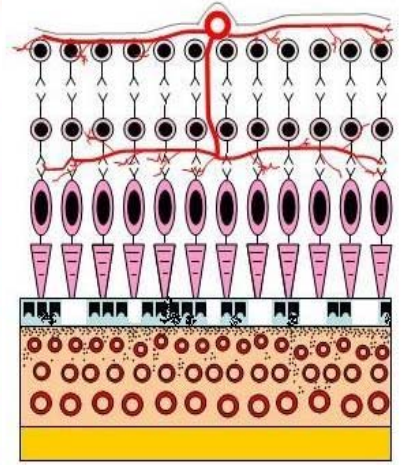
PRANCHA III – Esquemas com as localizações das lesões observadas através da oftalmoscopia binocular indireta nos gerbilos infectados com *T.canis*. **Figura 1:** Figura esquemática de hemorragia de coróide. **Figura 2:** Esquema representando de hemorragia retiniana. **Figura 3:** Esquema representando alteração do epitélio pigmentar da retina. **Figura 4:** Esquema representando lesões exsudativas. **Figura 5:** Esquema representando anormalidades vasculares. **Figura 6:** Esquema representando hemorragia central branca. **Figura 7:** Esquema representando traços de larva e larva. **Figura 8:** Esquema representando hemorragia vítrea. **Figura 9:** Esquema representando descolamento exsudativo da retina.



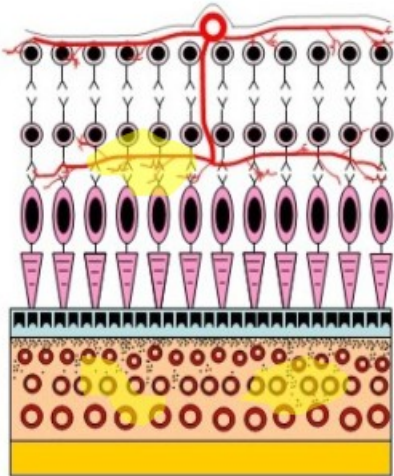
1



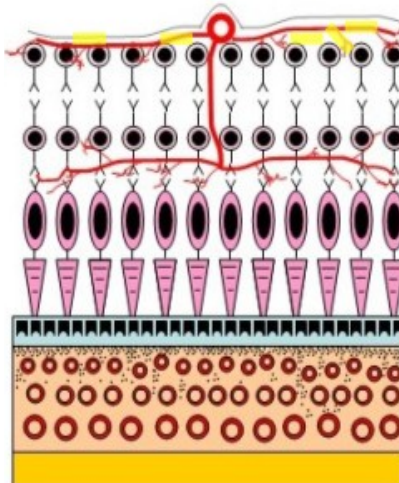
2



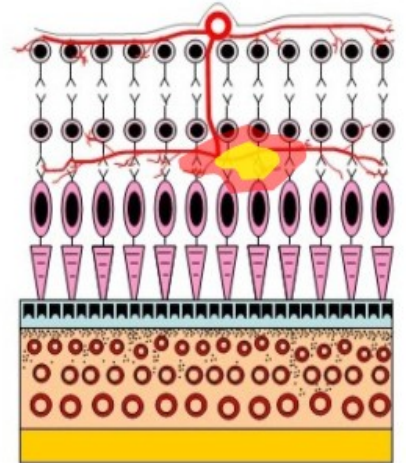
3



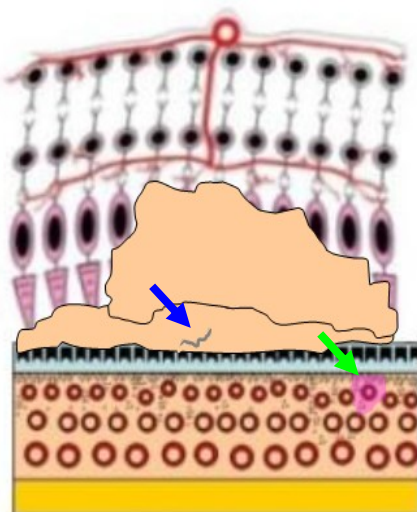
4



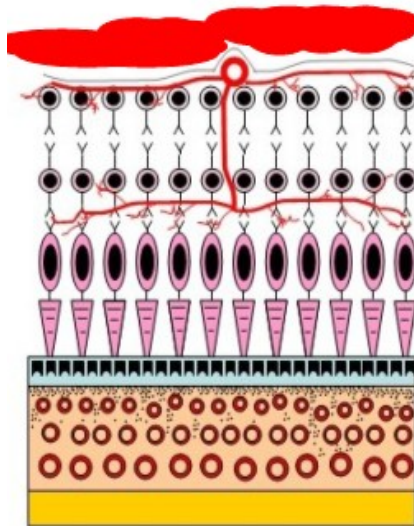
5



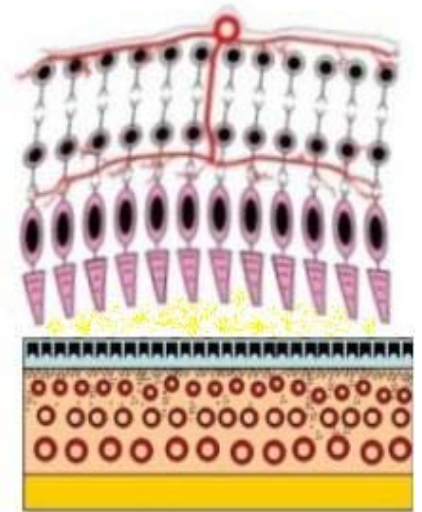
6



7



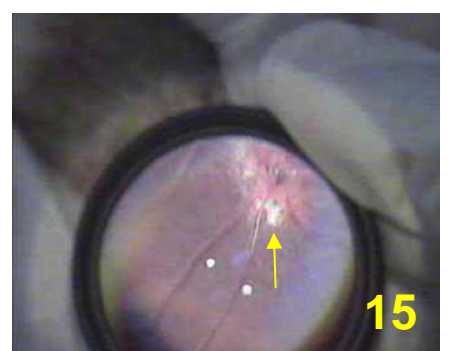
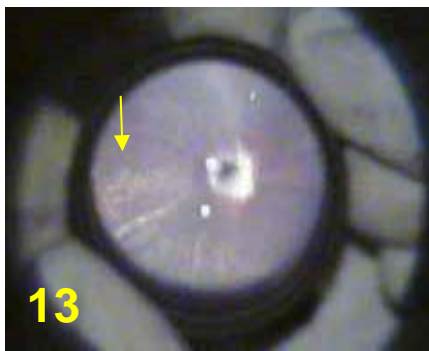
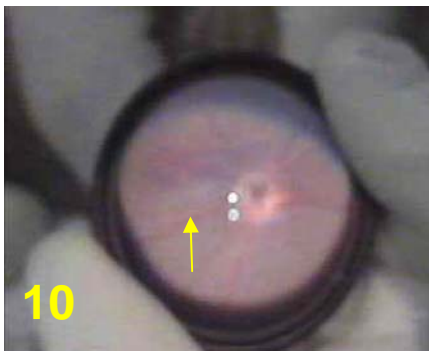
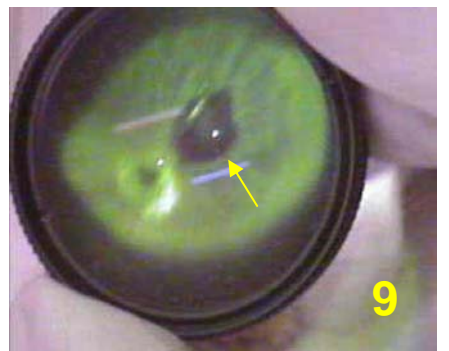
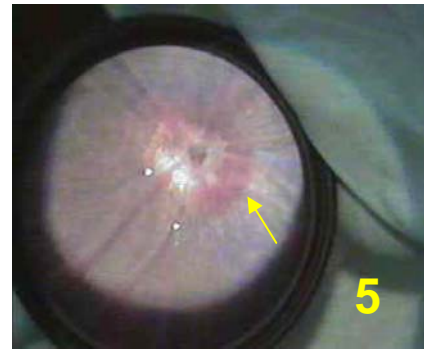
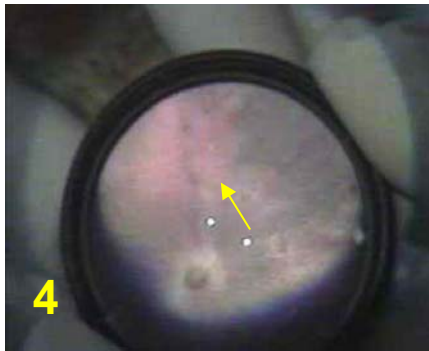
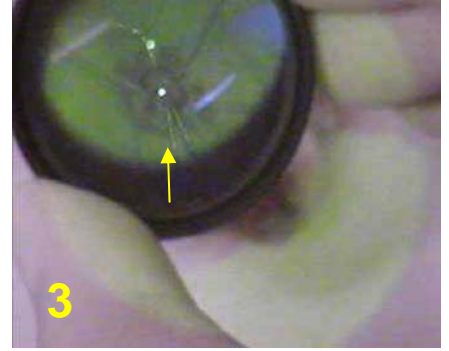
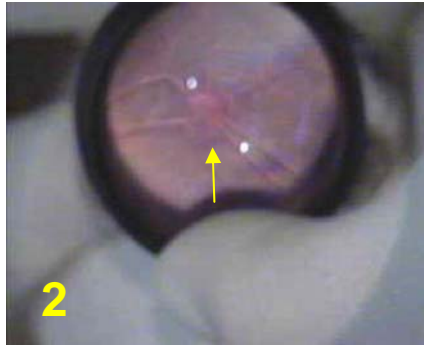
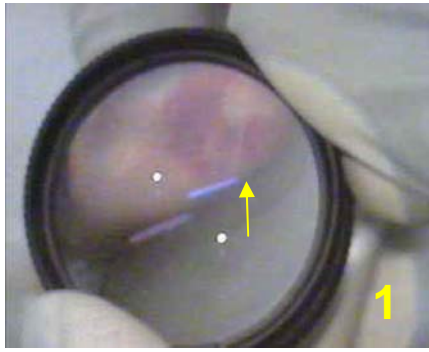
8



9

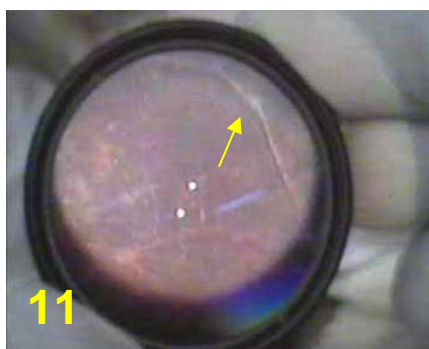
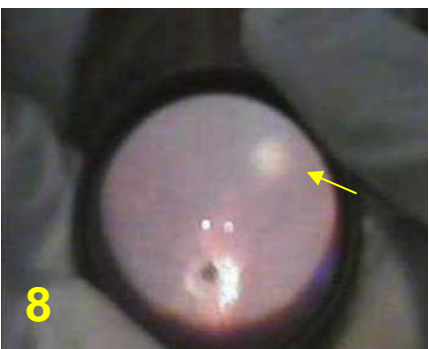
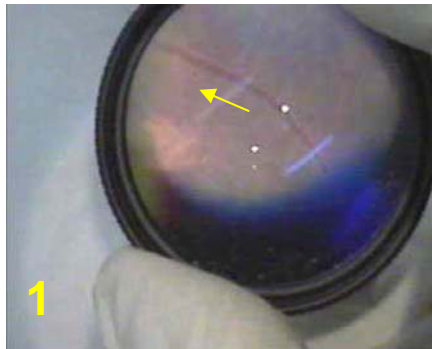
PRANCHA IV – Lesões observadas pela oftalmoscopia binocular indireta em gerbilos após a infecção com *T.canis*. **Figuras 1 a 6:** Hemorragias de coróide. **Figuras 7 a 12:** Hemorragias retinianas. **Figuras 13 a 15:** Alterações do epitélio pigmentar da retina.

PRANCHA IV

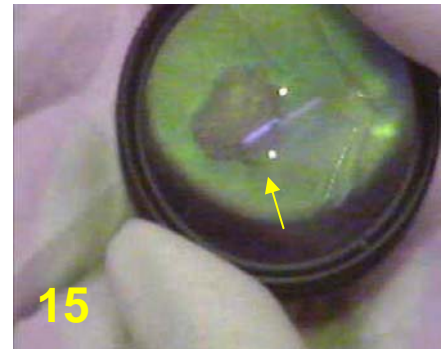
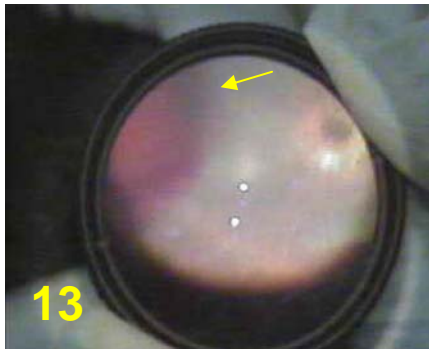
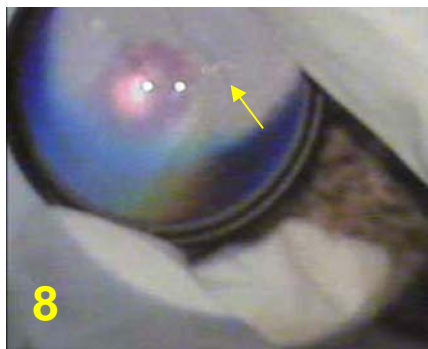
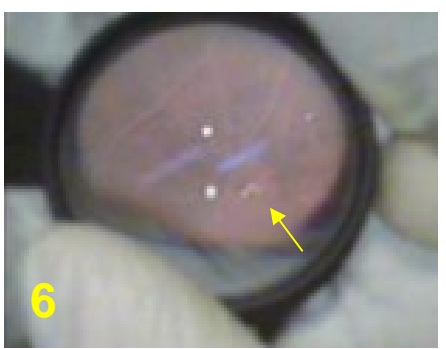
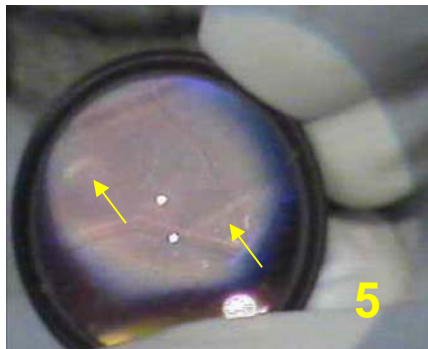
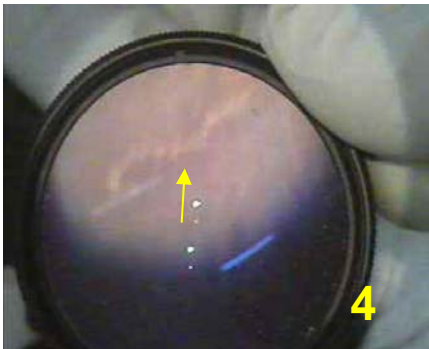
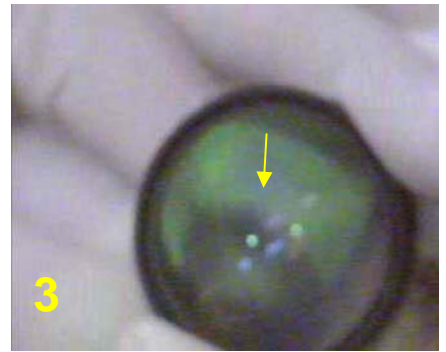
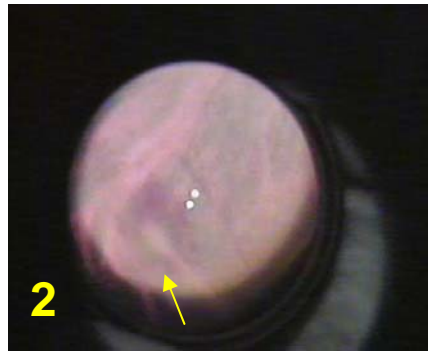
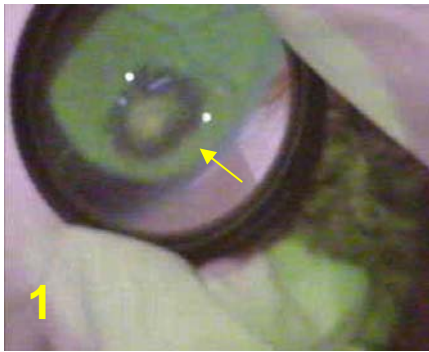


PRANCHA V - Lesões observadas pela oftalmoscopia binocular indireta em gerbilos após a infecção com *T.canis* **Figuras 1 a 3:** Alterações do epitélio pigmentar da retina. **Figuras 4 a 9:** Lesões exsudativas. **Figuras 10 a 12:** Anormalidades vasculares. **Figuras 13 a 15:** Hemorragia central branca.

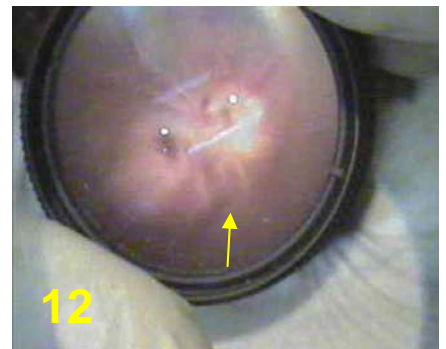
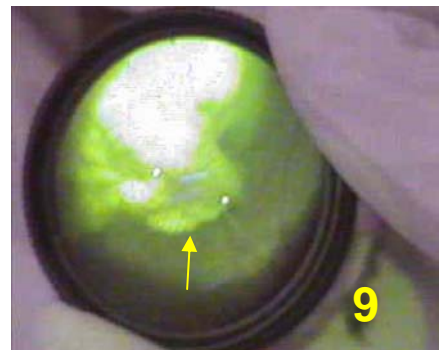
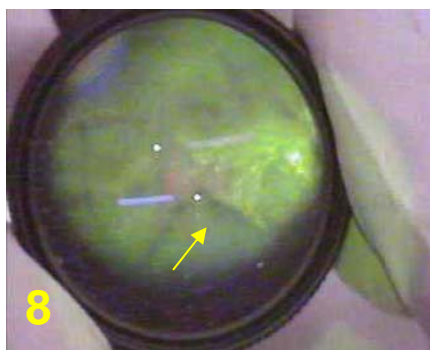
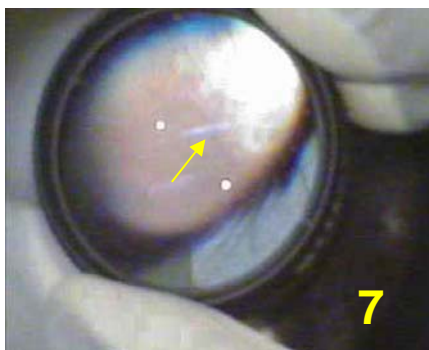
PRANCHA V



PRANCHA VI - Lesões observadas pela oftalmoscopia binocular indireta em gerbilos após a infecção com *T.canis*. **Figuras 1 a 3:** Hemorragia central branca. **Figuras 4 e 5:** Traços de larva. **Figura 6:** Larva morta. **Figuras 7 a 12:** Larva migrans (2 animais). **Figuras 13 a 15:** Hemorragia vítrea.



PRANCHA VII - Lesões observadas pela oftalmoscopia binocular indireta em gerbilos após a infecção com *T.canis*. **Figuras 1 a 3:** Hemorragia vítrea. **Figuras 4 a 9:** Alterações vítreas. **Figuras 10 a 12:** Descolamento de retina exsudativo. **Figuras 13 a 15:** DUSN.



No grupo de 30 animais examinados seqüencialmente até o 38º dia, (15 machos e 15 fêmeas) foram encontradas lesões oculares em 24 (80%), sendo que, um dos que não adquiriram lesão morreu no 10º dia após o inóculo (Gráfico 1).

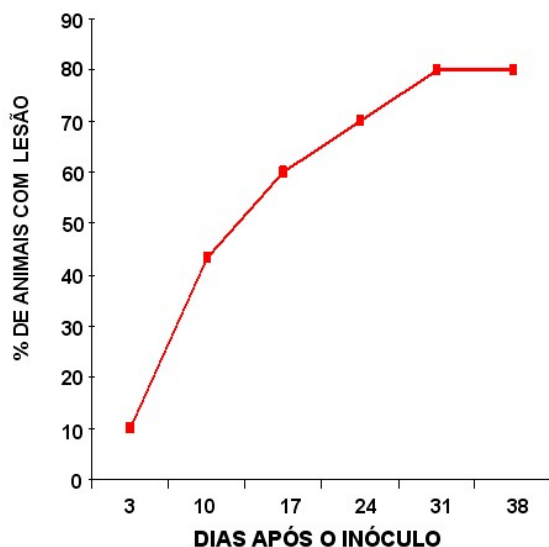


Gráfico 1. Freqüências acumuladas de lesões observadas pela OBI em 30 gerbilos infectados com o *T. canis*.

A freqüência de lesões em fêmeas foi de 13/15 (86,7%) e nos machos foi de 11/15 (64,4%), diferença não significativa (teste exato de Fisher, $p=0,651$).

A localização das lesões nos 26 olhos afetados nos 22 animais que sobreviveram ao final do experimento II foi: região temporal inferior em 12 olhos (46,2% dos olhos lesionados), região de pólo posterior em 12 olhos (46,2%), região nasal inferior em 11 olhos (42,3%), região temporal superior e nasal superior em 6 olhos (23,1%). Pôde ser observado que as lesões foram mais freqüentes na região inferior (RNI e RTI) do que na região superior (RNS e RTS), respectivamente em 61,5% e 42,3 % dos olhos lesionados. As regiões

periféricas combinadas (temporais e nasais) apresentaram lesão em 76,9% dos olhos lesionados sendo mais freqüentes do que as de pólo posterior.

Com relação ao tipo de lesão encontrada, a mais freqüente foi a hemorragia de coróide em 59% dos animais examinados até o 38° dia, seguidas alterações do EPR com 41%, hemorragia retiniana (36%), lesões exsudativas (36%), hemorragia central branca (27%), alterações vasculares (27%), traços de larvas (18%) e hemorragia vítrea (14%) e alterações vítreas (14%). A distribuição da freqüência dessas lesões nos diferentes dias de observação está resumida no gráfico 2.

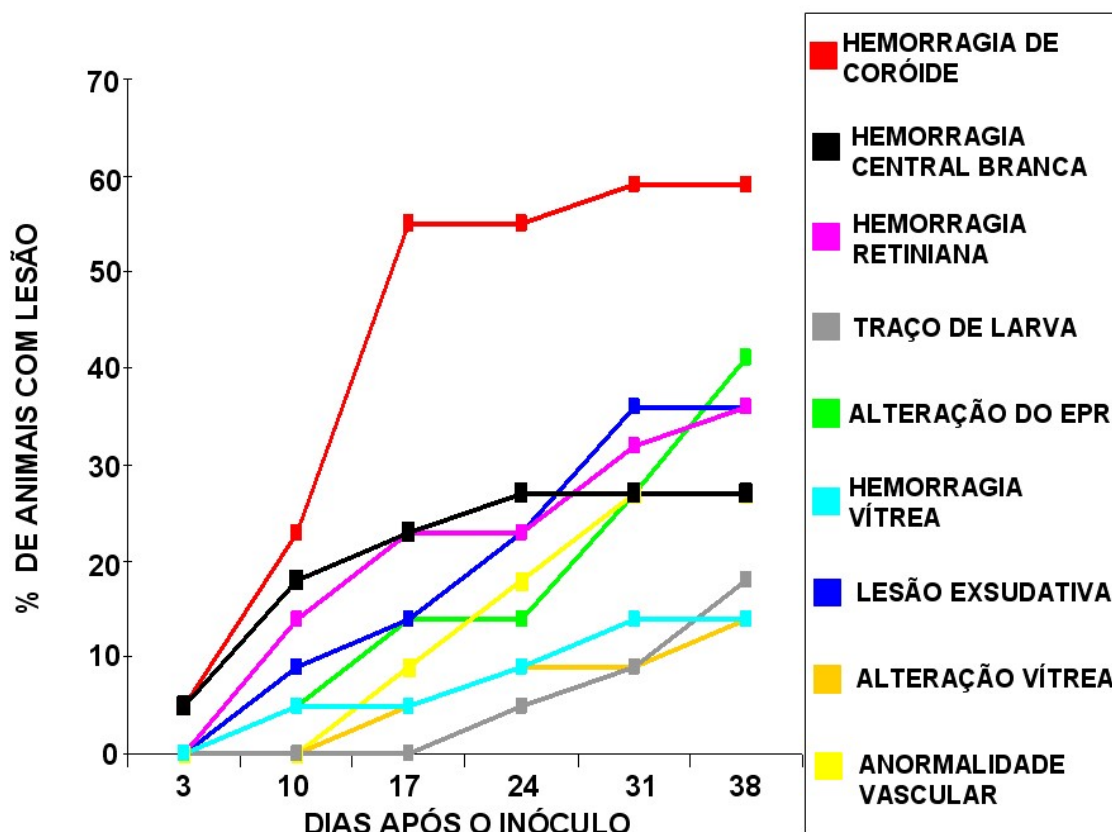


Gráfico 2. Freqüência dos diferentes tipos de lesões observadas com OBI, realizada em tempos diferentes após a infecção de gerbilos com *T. canis* (observação feita em 22 animais para cada dia).

Quanto à distribuição das lesões nos dois bulbos oculares observou-se que 5% dos animais apresentavam lesões precoces em olho direito no terceiro dia após o inóculo, mas em 18% dos animais as lesões já eram bilaterais no décimo dia do exame. No 24º dia após o inóculo, 23% dos animais tinham lesão no OD, 14% no olho esquerdo e 32% em ambos os olhos. Nos 31º e 38º dias o percentual de lesões se manteve em 14%, 23% e 40% em olho direito, olho esquerdo e em ambos os olhos respectivamente. Observa-se que há um aumento progressivo da freqüência das lesões oculares que eram bilaterais em grande número de animais no fim do experimento. Não houve predomínio de lesão em um dos olhos: no 24º dia após o inóculo o percentual de animais que apresentaram lesões no olho direito ou esquerdo foi de 11/22 (50%) e 9/22 (40,9%) respectivamente, diferença não significativa (teste do χ^2 , $p=0,762$). O gráfico 3 resume a freqüência das lesões e sua ocorrência por bulbo ocular comprometido.

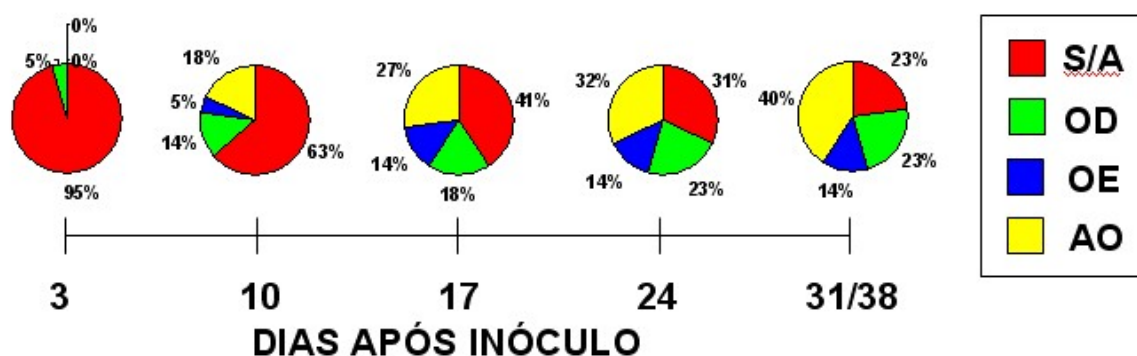


Gráfico 3. Representação gráfica das freqüências das lesões observadas em cada dia da OBI, de acordo com o bulbo ocular comprometido em gerbilos infectados com *T. canis* (22 animais por dia de observação; S/A=sem alterações, OD e OE=olho direito e esquerdo, AO=ambos os olhos).

A distribuição das lesões em cada animal, nos diferentes dias de observação, está resumida no quadro 1.

Quadro 1

Achados no fundo de olho, observado pela OBI, em cada gerbilo, em diferentes dias após a infecção com *T. canis*.

Animal		Oftalmoscopia após inóculo e outros achados					
		3° Dia	10° Dia	17° Dia	24° Dia	31° Dia	38° Dia
55	OD	S/A	HC RNI; HC RTS; alt EPR RTI	abs HC; alt EPR RTI	abs HC; LE RTS; AV RTS; alt EPR RTI	alt EPR RTI; AV RTS	alt EPR RTI; alt EPR RTS
	OE	S/A	HC RTS	abs HC	S/A	S/A	S/A
66	OD	S/A	S/A	LE RTI; AV RTI	LE RTI	LE RTI	TL RTI; alt EPR
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
67	OD	S/A	S/A	HC PD; AV RTI	HC PD; AV RNI	AV RNI; LE RNI	abs AV; abs LE; altV NI e TI
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
68	OD	S/A	S/A	S/A	HR PD †		
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A †		
69	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	HC RTI; alt EPR RTI †	
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A †	
70	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A †
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A †
72	OD	S/A	S/A	S/A	HCB RNI	alt EPR RNI	alt EPR RTI
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
74	OD	S/A †					
	OE	HC RNI ; HR RNI; LM PP; TL RNI †					
75	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
76	OD	S/A †					
	OE	HC RTS; HR RTS; HV RTS; †					
77	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
	OE	S/A	HC PD	HC PD	HC PD	S/A	S/A
78	OD	S/A	HC PD; HR PD	abs HC PD; abs HR PD †			
	OE	S/A	S/A	S/A †			
79	OD	S/A	HC PD	HC PD	abs HC PD; HC RTI †		
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A †		
80	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	LE RNS	alt EPR RNS; alt EPR RNI
82	OD	S/A	HR PD; HR RTI; HCB RNS; HR RNS	HC RNS; HCB RNS; HC PD	abs HC PD; HR RNS; HC RNS	HR RNS; HC RNS	HC RNS; HR RNS
	OE	S/A	HR RNS	S/A	S/A	S/A	S/A
83	OD	HC RTS; HCB RTS	abs HCB RTS; abs HC RTS	abs HC RTS; abs HCB RTS	AV RTI; LE RTI	AV RTI; AV RTI; LE RTI; LE RNI	HR RNI ; LE RNI ; AV RNI
	OE	S/A	HC RNS	abs HC RNS	LE RNI	AV RTI; AV RNS ; alt EPR RTS	TL "caminho da larva" RTS
84	OD	S/A	HC RNI; HCB RNI	abs HC RNI; altV	abs HC RNI	AV RTI ; alt EPR RTI	alt EPR RTI
	OE	S/A	S/A	S/A	HV PP	S/A	S/A
86	OD	S/A	S/A †				
	OE	S/A	HC PD; HR PD †				
87	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
88	OD	S/A	HC PD	S/A	S/A	S/A	S/A
	OE	S/A	HR PP ; HR RTS; LE PP ; DR exs PP	Opacidade Vitrea ; DR exs PP	Opacidade vitrea ; DR exs PP	Opacidade vitrea ; DR exs PP;	abs Opacidade vitrea; DR exs PP; LE PP
89	OD	S/A	S/A	S/A	altV RNI	altV RNI	S/A
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A

Animal		Oftalmoscopia após inóculo e outros achados					
		3° Dia	10° Dia	17° Dia	24° Dia	31° Dia	38° Dia
92	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	alt EPR PD	alt EPR PD
	OE	S/A	S/A	HC PD; alt EPR PD; alt EPR PP	HC PD; alt EPR PD; alt EPR PP	alt EPR PD; alt EPR PP	alt EPR PD; alt EPR PP
93	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
94	OD	S/A	S/A	HC PD	HC PD	TL "caminho da larva" RTI; abs HR RTI e PD	TL "caminho da larva" RTI
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
97	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
98	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	HV PP; HC PP; HR PP; AV PP	abs HV PP; abs HC PP; abs HR PP
	OE	S/A	S/A	S/A	S/A	LE RNI	S/A
100	OD	S/A	HR RNI; HCB RNI; LE RNI; LM RNI	HC PD; abs HR RNI	alt EPR RTS; TL RTS	alt EPR RTS; TL RTS	TL RNI; alt EPR RNI; alt EPR RTS; alt EPR RTI
	OE	S/A	S/A	alt EPR RNI	abs HR RNI; alt EPR RNI	abs HR RNI/P	abs HR; Tecido fibrótico RTI
101	OD	S/A	HV PP	HV RTI/P; HC RNS; HR RTI/P	abs HV; abs HC; abs HR	abs HV; abs HC; abs HR	abs HC; abs HR; alt EPR RTI
	OE	S/A	S/A	HC RNS; HCB RNS	abs HC; abs HCB	abs HC; abs HR	S/A
102	OD	S/A	S/A Exame do fígado presença larva móvel †				
	OE	S/A					
103	OD	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A	S/A
	OE	S/A	S/A	HC RTI P; HR RTI P	abs HC; abs HR	S/A	S/A

Como pode ser observado no quadro 1, dos 30 animais utilizados para avaliação seqüencial das lesões durante 38 dias, seis (70, 75, 87, 93, 97 e 102) não apresentaram lesões oculares. Eram animais infectados, porque o estudo histopatológico após a necrópsia mostrou lesões granulomatosas, em alguns casos com restos de larvas ou no fígado ou nos pulmões e um deles apresentava uma larva móvel no fígado, ao exame de um pequeno fragmento esmagado entre duas lâminas.

No grupo de seis animais inoculados de modo semelhante aos 30 animais observados durante 38 dias, mas observados apenas durante 24 dias, as lesões oculares foram observadas em 3 animais (50%), sendo semelhantes as descritas para o grupo de 30 animais, apenas em frequência menor. Um dos animais apresentou uma lesão que aparentava ser uma larva morta (Prancha VI - figura 6).

De modo geral, as lesões que eram observadas a partir do terceiro dia, progrediam nos dias subseqüentes, mas apresentavam sinais de regressão

após a segunda semana de observação. Aos 38 dias alguns olhos dos animais apresentavam-se sem lesões, ou seja, as lesões prévias curaram com restituição á integridade. Outros embora tenham curado as lesões, apresentavam seqüelas representadas por alterações do EPR. Nenhum animal no 38º dia apresentou qualquer tipo de lesão que pudesse indicar progressão do processo. O gráfico 4 resume a evolução das lesões observadas e as pranchas VII e IX mostram a evolução das lesões em alguns animais.

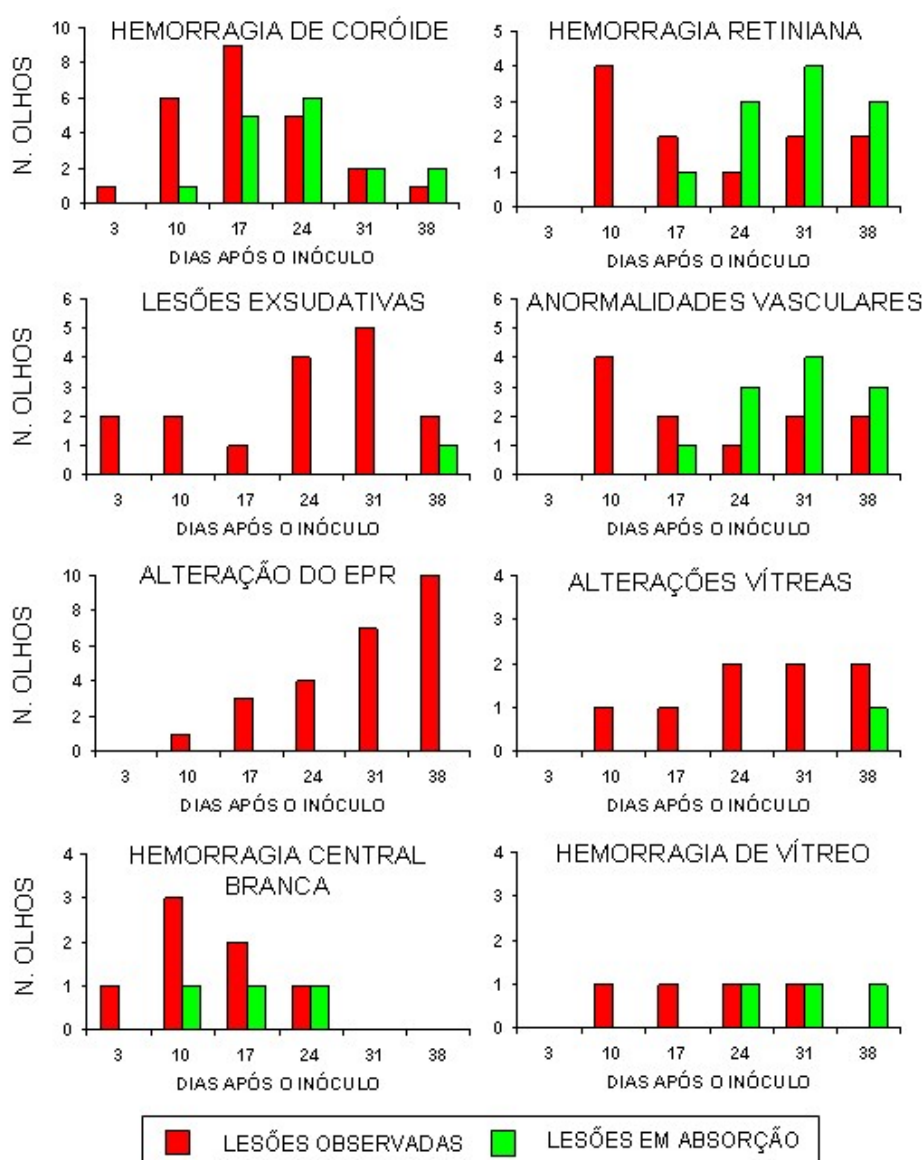


Gráfico 4. Representação gráfica da evolução das diferentes lesões observadas com OBI em gerbilos infectados com *T. canis* (30 animais em cada dia de observação).

PRANCHA VIII – Evolução das lesões oculares em gerbilos observadas através da oftalmoscopia binocular indireta até o 38º dia após o inóculo com *T. canis*.

Animal

PRANCHA VIII

67

DIA DA OBSERVAÇÃO

3

10

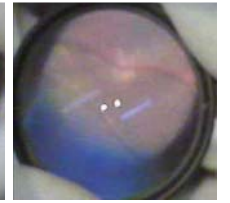
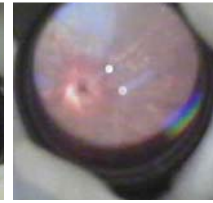
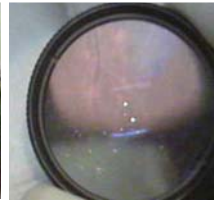
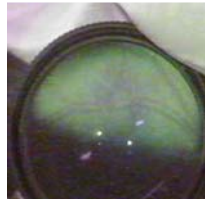
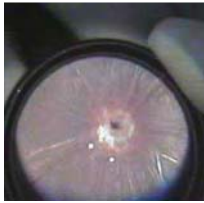
17

24

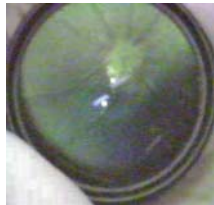
31

38

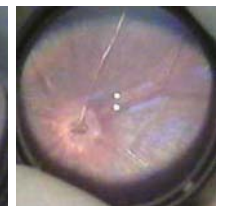
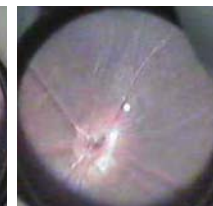
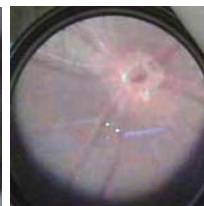
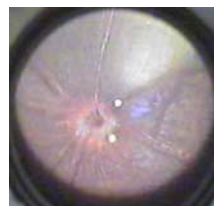
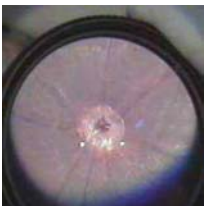
55
OD



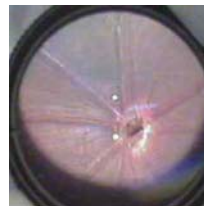
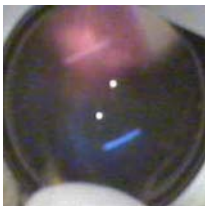
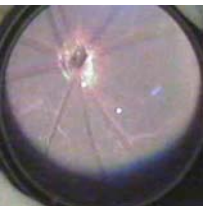
67
OD



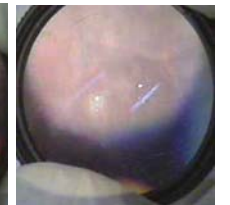
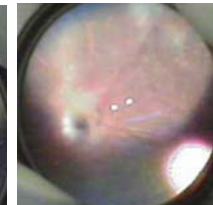
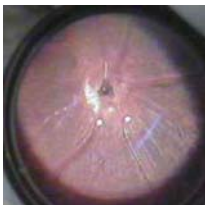
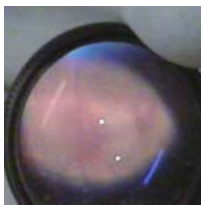
82
OD



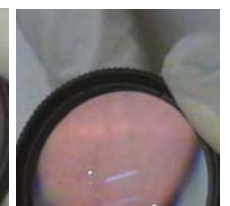
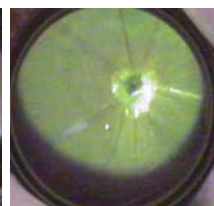
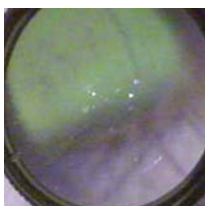
82
OE



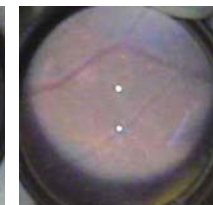
83
OD



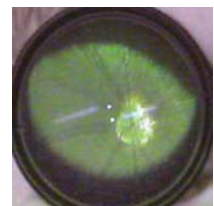
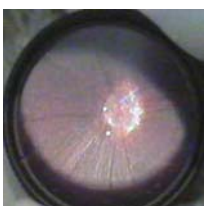
83
OE



84
OD

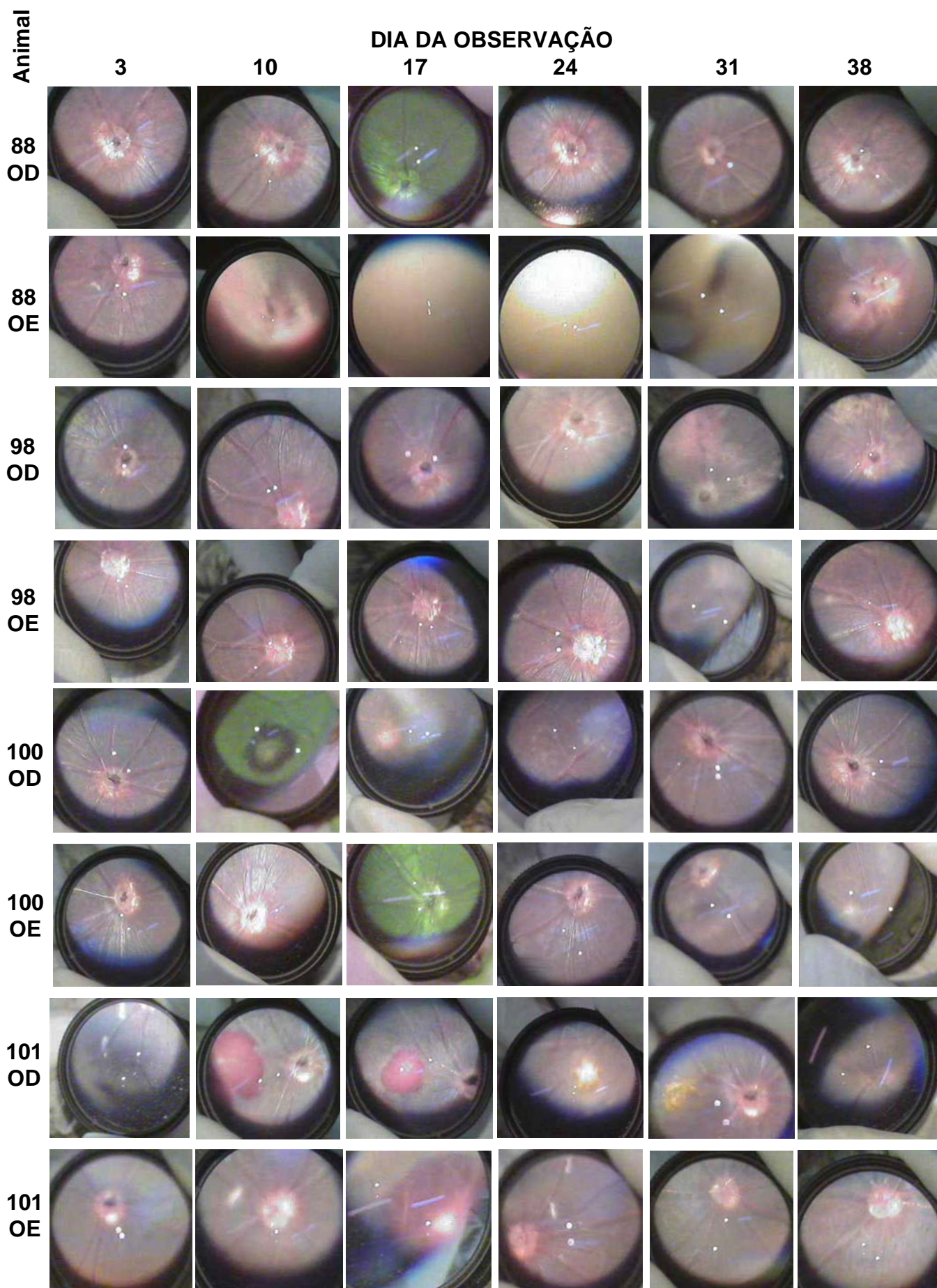


84
OE



PRANCHA IX – Evolução das lesões oculares em gerbilos observadas através da oftalmoscopia binocular indireta até o 38º dia após o inóculo com *T. canis*.

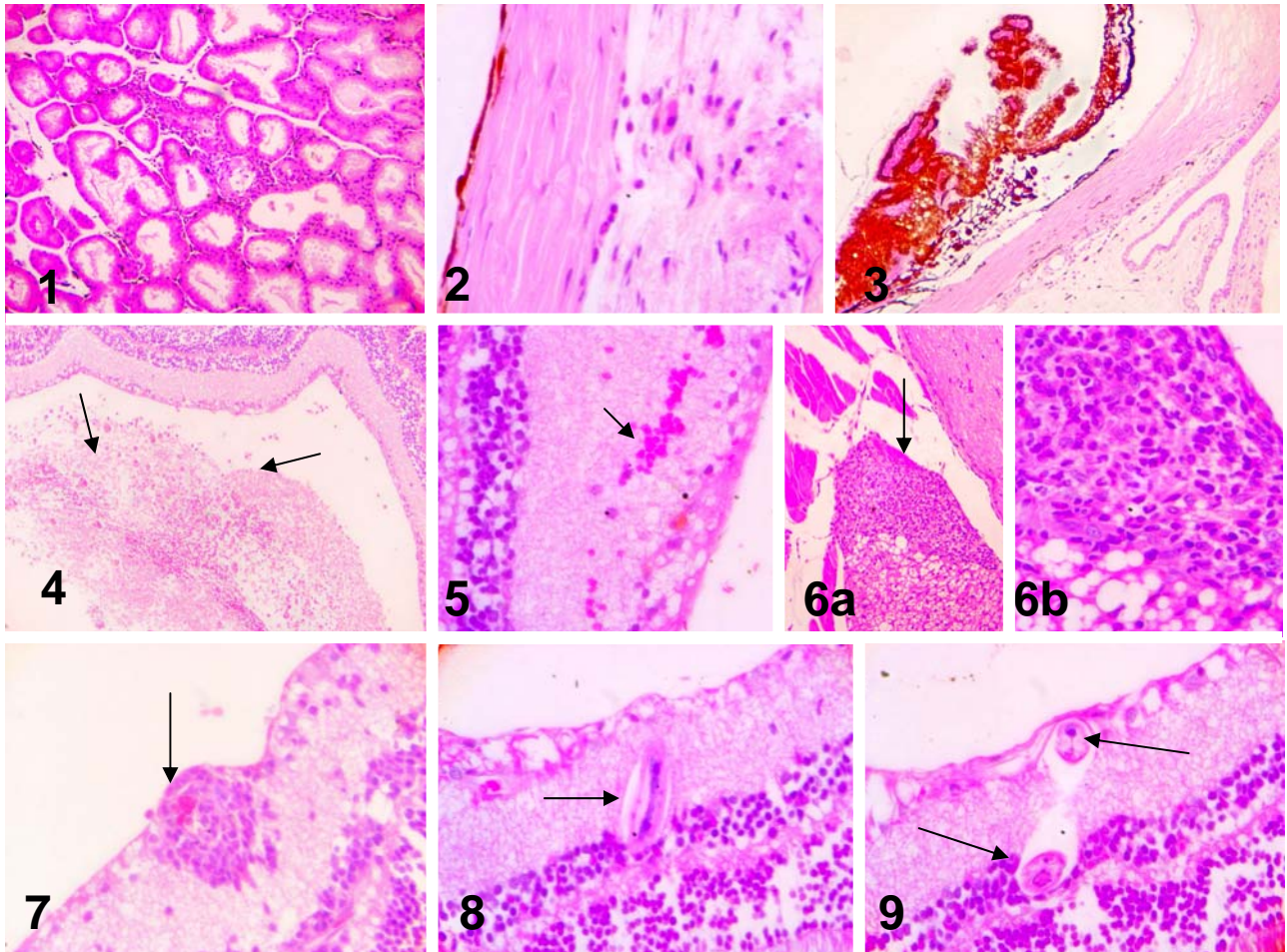
PRANCHA IX



5.3 Lesões histopatológicas

O estudo histopatológico dos olhos mostrou lesões em todos os segmentos do bulbo ocular, ainda que em frequência variável. Dos animais sacrificados após os 38 dias de segmento, a maioria não apresentava lesões evidentes no exame de 2 a 4 cortes por olho. Nos casos em que foram feitos cortes seriados (em torno de 80 cortes por olho), as lesões foram observadas com maior facilidade. Nos animais sacrificados 14 dias após o inóculo, todos apresentaram lesões focais.

As lesões observadas nos animais sacrificados duas semanas após o inóculo podem ser assim resumidas: episclerite focal com presença de eosinófilos; iridocilite focal com neutrófilos e eosinófilos; hemorragias retinianas com graus variáveis de evolução evidenciada pela presença de macrófagos com hemossiderina. As hemorragias de modo geral eram superficiais na retina e sangue era observado no humor vítreo. Nos animais sacrificados após 38 dias de observação, observaram-se lesões semelhantes às anteriormente descritas, acrescidas de vasculite focal com exsudato de neutrófilos e eosinófilos e presença de granuloma com eosinófilos no tecido adiposo retro-orbitário. Não se observou granuloma na retina ou em outra estrutura do bulbo ocular. Dacrioadenite foi observada em um animal. Essas lesões foram observadas nos casos em que foram feitos numerosos cortes seriados, demonstrando que as lesões são esparsas e focais. A larva observada no corte histológico não foi detectada na oftalmoscopia do animal (animal 67). A prancha X mostra as principais lesões observadas.



Prancha X – Aspectos histológicos observados nos bulbos oculares dos gerbilos infectados com *T. canis*. **Figura 1:** Dacrioadenite focal. **Figura 2:** Episclerite focal. **Figura 3:** Iridociclite focal. **Figura 4:** Hemorragia retiniana superficial e hemorragia intravítrea (setas). **Figura 5:** Hemorragia retiniana superficial. **Figura 6a:** Inflamação granulomatosa no tecido adiposo periorbitário. **Figura 6b:** Detalhe do granuloma, com numerosos eosinófilos. **Figura 7:** Vasculite em vaso retiniano. **Figuras 8 e 9:** Larva na retina mostrada em dois cortes diferentes. Ausência de reação inflamatória.

6 DISCUSSÃO

6.1 O fundo de olho do gerbilo antes do inóculo (lesões pré-existent)

Observou-se através da oftalmoscopia binocular indireta, com a utilização de lente de Volk de 30 dioptrias e luz branca, que o fundo de olho normal do gerbilo apresentava discos ópticos com e sem pigmentos, vasos sanguíneos nítidos e retina avermelhada, possibilitando uma excelente observação principalmente nos animais com pêlos pigmentados. O ambiente para a realização do exame com pouca luminosidade permitiu melhor nitidez das imagens do que ambiente com total escuridão. Nos animais com rarefação do epitélio pigmentar da retina foi encontrado bastante reflexo durante a oftalmoscopia binocular indireta, o que dificultou o exame. Em alguns desses casos o uso da luz azul possibilitou a observação dos grandes vasos da coróide. Presença de manchas brancas de retina ocorreu em cerca de 30% dos animais. Observou-se também com nitidez a ora serrata e buracos atróficos em periferia retiniana em 30% dos animais. Esses buracos retinianos se assemelhavam muito aos que são encontrados no homem. Alterações do vítreo como hialose asteróide e coloboma de disco óptico foram evidenciados apenas em um animal semelhantes às vistas nos seres humanos.

Uma observação que chamou a atenção foi a presença de pigmento em disco óptico, freqüente nos animais observados. TAKAYANAGY et al. (1999) e ALBA-HURTADO et al. (2000) que examinaram a retina desses animais, não fizeram referência à presença dessa pigmentação. Não foi encontrada na literatura nenhuma referência á essa pigmentação, ou aos seus possíveis mecanismos, nesses animais.

É interessante observar que TAKAYANAGI et al. (1999), relataram que o fundo de olho dos gerbilos tem coloração cinza escuro, sem se referirem à cor da pele dos animais. É possível que a discrepância em relação à coloração da retina observada neste estudo, seja decorrente do tipo de luz utilizada: na maioria dos casos foi utilizada luz branca neste trabalho, enquanto que aqueles autores utilizaram uma luz azul, portanto fizeram observações com luz monocromática.

Quanto às alterações no fundo de olho do animal antes do inóculo (TAKAYANAGY et al., 1999) se referiram apenas à presença das manchas brancas. Não se referiram as outras alterações descritas aqui nos animais antes da inoculação. Acreditamos que essas lesões espontâneas sejam decorrentes da idade, e as observamos com facilidade porque utilizamos alguns animais com mais de seis meses de idade e nesses as lesões espontâneas eram mais freqüentes.

As observações que foram feitas no fundo de olho de gerbilos não infectados mostraram que a retina desse animal é bastante semelhante a do homem. De fato, a descrição da estrutura desse órgão mostra semelhança com a retina humana (BYTYQI e LAYER, 2005). Por essa razão é possível concluir que as lesões espontâneas encontradas nos animais antes do inóculo são semelhantes á lesões espontâneas observadas em retinas humanas, exceto as manchas brancas descritas apenas nesses animais.

6.2 Lesões observadas no fundo de olho dos gerbilos após o inóculo intragástrico de ovos do *Toxocara canis*

A frequência de lesões oculares observadas nos experimentos aqui relatados foi variável, mas nunca inferior a 50 % dos animais inoculados, quando o inóculo resultou em infecção dos animais. A frequência observada em 30 animais inoculados e observados durante 38 dias foi de 80%, semelhante à observada por outros pesquisadores que utilizaram o gerbilo como modelo experimental, embora menor do que os 95% observados por TAKAYANAGY et al. (1999) e os 90% observados por ALBA-HURTADO et al. (2000). Esses autores observaram maior frequência de lesões, provavelmente porque fizeram observações por maior tempo, entre 60 (ALBA-HURTADO et al. 2000) e 158 dias após o inóculo (TAKAYANAGY et al. 1999).

Como esses autores utilizaram somente animais jovens com até 4 meses de idade, é possível que em animais mais jovens a frequência das lesões seja maior.

Quanto ao início do aparecimento das lesões oculares, os resultados mostraram que no terceiro dia após o inóculo é possível a observação de lesões, embora em frequência ainda muito pequena (5% dos animais observados). No entanto, no fim da segunda semana grande parte dos animais já apresentavam lesões e no fim do 38º dia, 80% apresentavam lesões. Nos animais sacrificados duas semanas após o inóculo, lesões focais foram observadas em todos os animais, embora não tenham sido identificadas larvas. Essas observações são semelhantes ao estudo do TAKAYANAGY et al. (1999) que também demonstraram o aparecimento das lesões no terceiro dia, mas não referiram o percentual de animais com infecção nessa data. Na

observação de ALBA-HURTADO et al. (2000) as lesões só foram evidentes a partir do 5º dia de exame.

Quanto à influência do sexo dos animais na frequência ou intensidade das lesões, os resultados obtidos mostram que não há diferença estatisticamente significativa, embora a frequência de lesões tenha sido maior nas fêmeas. Apenas fêmeas foram utilizados por TAKAYANAGY et al. (1999) e apenas machos por ALBA-HURTADO et al. (2000), mas esses autores não justificaram a razão do uso de um ou outro gênero do animal.

Em relação à idade, foram utilizados animais jovens e animais já adultos com um ano de idade. Não foram observadas diferenças aparentes na frequência das lesões em relação à idade, embora o número de animais com mais de seis meses tenha sido menor (oito animais, dados não mostrados). Os autores que utilizaram o mesmo modelo, sempre utilizaram animais jovens até os quatro meses de idade, o que pode explicar, como já discutido, a maior frequência de lesões observada em relação a este estudo.

Na toxocaríase humana, as lesões oculares aparecem com a mesma frequência, tanto em meninas como em meninos (GOOD et al., 2004). No entanto os estudos de prevalência de reação sorológica positiva para *Toxocara* em crianças mostra, em algumas observações, maior frequência da infecção em meninos (SCHANTZ et al., 1980; GILLESPIE et al., 1993), embora em outros estudos não se tenha observado diferença significativa na prevalência da infecção, quando se considera o gênero das crianças avaliadas (MOREIRA-SILVA et al 1998; MUSSO et al 2006; FRAGOSO, 2006). Quanto à frequência em relação à idade, as lesões tem sido mais relatadas em crianças na primeira década de vida (DESPOMMIER, 2003).

Quanto à morfologia das lesões observadas, elas foram semelhantes às relatadas por TAKAYANAGY et al. (1999) e ALBA-HURTADO et al. (2000) respectivamente após inóculos com 17 ovos/g peso e 1000 ovos de *T. canis* e por AKAO et al (2000) em gerbilos inoculados com 17 ovos/g peso de *T. cati*. Esses autores relataram nos gerbilos; hemorragia de coróide, hemorragia de retina, hemorragia vítrea, hemorragia central branca, lesões exsudativas, anormalidades vasculares, larvas e traços de larvas. Não relataram granuloma de pólo posterior ou periférico, com aspecto pseudo-tumoral, como se relata na forma humana da toxocaríase ocular

Das anormalidades vasculares foram observados quadros semelhantes a vasculites, geralmente em bifurcação dos vasos e foram mais tardias, de modo semelhante ao relatado por outros autores que estudaram modelo semelhante (TAKAYANAGY et al. 1999). A presença de vasculite foi confirmada nas observações histopatológicas, embora não tenha sido possível correlacionar a sua presença com a presença de larvas ou seus antígenos. ALBA-HURTADO et al (2000) admitem que as vasculites focais possam representar lesões de natureza imunitária (imunocomplexos?) induzidas pela presença do parasita, razão pela qual seriam mais tardias.

Ao longo da observação seqüencial de 30 animais, foram vistas duas larvas móveis, uma freqüência muito baixa em relação à observada por TAKAYANAGY et al. (1999) que observaram a presença de larvas em 80% dos animais inoculados. No entanto, foram observadas alterações compatíveis com o trajeto de larvas em maior número de animais (18%). Pode ser que a menor freqüência de larvas migrantes observadas nos experimentos esteja relacionado ao fato de que essas larvas migram muito rapidamente quando o

olho é iluminado com luz branca, saindo da área iluminada. Esta impressão surgiu quando a larva móvel foi surpreendida em dois animais: em pouco segundos ela se deslocou para uma área não iluminada. O uso de luz monocromática (verde ou azul) pode favorecer a observação dessas larvas. ALBA-HURTADO et al. (2000) comenta na sua publicação sobre a possível velocidade de deslocamento dessas larvas no olho do animal, razão pela qual a sua permanência no órgão é mais difícil. As larvas chegariam freqüentemente à retina, mas migrariam rapidamente para fora, através dos vasos da coróide. De fato ALBA-HURTADO et al. (2000) demonstraram, através do estudo histopatológico, a presença da larva em tecido adiposo próximo ao bulbo ocular do gerbilo e nesse estudo a única reação inflamatória granulomatosa observada foi também no adiposo retro-orbitário. Uma outra possibilidade para esta baixa freqüência de observação pode ter sido o intervalo de tempo semanal entre os exames.

Outro achado que chamou a atenção, foi a observação de alteração do epitélio pigmentar da retina, na medida em que as hemorragias de coróide iam se tornando menos freqüente. Fica a impressão que essas hemorragias comprometem o epitélio pigmentar, ficando as alterações evidentes após a resolução das mesmas. Os autores que anteriormente estudaram as lesões retinianas em gerbilos infectados com o *Toxocara* não se referiram á presença dessas alterações do epitélio pigmentar. Não caracterizamos essas alterações do epitélio pigmentar, possivelmente porque o número de cortes examinados na maioria dos animais não tenha sido suficiente.

Descolamento parcial exsudativo da retina em um animal, com uma opacidade vítrea intensa e a observação de DUSN em fase aguda em outro

animal, observados neste experimento, não foram relatados nos estudos de toxocaríase ocular experimental do gerbilo realizados por outros autores (TAKAYANAGY et al., 1999).

Não foram observadas lesões granulomatosas típicas nas estruturas do bulbo ocular em nenhum dos 30 animais infectados e observados até 38 dias de infecção. Como relatado por outros autores, observamos lesão granulomatosa apenas no tecido adiposo retro-orbitário. É possível que essas lesões possam aparecer mais tardiamente, após o estabelecimento de uma resposta imunitária adaptativa capaz de induzir tais lesões. TAKAYANAGY et al. (1999) embora tenham examinado animais até 158 dias após o inóculo também não se referiram à observação de granulomas. No entanto, ALBA-HURTADO et al. (2000) encontraram granulomas em retina a partir do 60º dia de observação, apenas em um animal.

Quanto à localização das lesões, nossos resultados demonstraram serem mais freqüentes as lesões periféricas do que as lesões de pólo posterior, o que concorda com os relatos de outros autores que estudaram o mesmo modelo experimental de toxocaríase ocular. Quanto à localização no olho direito ou esquerdo não observamos diferenças significativas. As lesões bilaterais tiveram freqüência de 85% no relato de TAKAYANAGY et al. (1999), e foram observadas por nós até o 38º dia foi de 40%.

De modo geral as lesões observadas no estudo histopatológico confirmaram as observações feitas com a OBI. Nos animais sacrificados após duas semanas de infecção as lesões foram freqüentes e representadas principalmente por hemorragias retinianas, com sinais de reabsorção indicados pela presença de fagócitos com hemossiderina. As lesões inflamatórias focais,

incluindo a vasculite, foram observadas nos animais sacrificados após os 38 dias de observação, quando foram realizados cortes seriados, demonstrando a sua distribuição focal e esparsa. Como na OBI o achado de larva só ocorreu em um caso entre os que foram examinados com cortes seriados. É possível que uma análise sistematizada, com cortes seriados representando todo o bulbo ocular, venha a indicar com maior freqüência a presença de larvas.

6.3 Avaliação crítica do modelo da toxocaríase ocular nos gerbilos

Os resultados confirmam os da literatura e mostram que a toxocaríase ocular nos gerbilos é um bom modelo experimental para estudo da larva migrans ocular. No entanto algumas ressalvas são necessárias.

A primeira restrição diz respeito à precocidade das lesões, representadas por hemorragias retinianas precoces, não descritas freqüentemente na larva migrans ocular humana. De fato nos relatos de casos humanos de larva migrans ocular predominam os achados de granulomas, endoftalmite e DUSN. As hemorragias não têm sido descritas isoladamente. É possível que as lesões hemorrágicas observadas nos gerbilos, não são detectadas nas crianças com infecção recente pelo *Toxocara*, porque são lesões fugazes que passariam despercebidas. É difícil avaliar essas lesões em crianças, já que nas crianças com larva migrans visceral clássica os exames de fundo de olho geralmente são normais (SHIELDS 1984) e nas crianças com infecção inaparente, assintomática, o fundo de olho geralmente não é examinado. No entanto as epiteliopatias focais de retina observadas em crianças no nosso meio, sem causa aparente, poderiam significar presença de lesões hemorrágicas fugazes no passado, principalmente de coróide devido a

passagem de larva do *Toxocara*. Há necessidade de realizar exame de fundo de olho mais freqüente em crianças com risco de infecção com *Toxocara* para se avaliar a presença ou não de lesões hemorrágicas focais na coriorretina que possam sugerir lesões produzidas pelo trajeto da larva.

Outro aspecto importante no modelo aqui estudado é a não observação de granulomas, especialmente de pólo posterior, uma das lesões mais freqüentemente observadas na larva migrans ocular humana. A ausência de granulomas não se relaciona a incapacidade do animal em formá-los já que no fígado e nos pulmões essas lesões foram freqüentemente observadas. É possível que o sítio privilegiado representado pelo olho seja no gerbilo muito mais imunossupressor ou imunotolerante do que no olho humano, favorecendo a alta freqüência de passagem de larvas pelo local e a baixa freqüência de lesões inflamatórias granulomatosas. Confirma essa idéia o fato de que as lesões neurológicas produzidas pela larva do *Toxocara* nos gerbilos sejam muito freqüentes, especialmente no cerebelo (HAYASHI et al., 2003). Nos animais sacrificados embora tenhamos encontrado larva no sistema nervoso central de alguns animais, não observamos a formação de granulomas em nenhum deles.

Neste estudo foram observadas muitas reversões completas das lesões sem deixar seqüelas. Essas lesões, observadas no modelo do gerbilo, são lesões inespecíficas, aparentemente não relacionadas a processo inflamatório granulomatoso induzido pelas larvas. Dai a sua fácil reversibilidade. Na toxocaríase ocular humana as lesões são consideradas irreversíveis, porque o diagnóstico é feito com as observações de lesões granulomatosas, destrutivas, geralmente com aspecto pseudo-tumoral.(GOOD et al.,2004). Esse é um outro

aspecto que mostra uma diferença acentuada entre o modelo experimental estudado e o que ocorre na toxocaríase ocular humana.

Embora com as restrições discutidas acima, o modelo do gerbilo é útil no estudo da toxocaríase ocular porque as lesões são freqüentes e precoces após a inoculação intragástrica do parasita e a oftalmoscopia binocular indireta pode ser facilmente realizada.

7 CONCLUSÕES

- 1- Confirma-se que a retina do gerbilo é de fácil acesso pela oftalmoscopia binocular indireta e tem aspecto semelhante à retina humana, sendo a observação melhor nos animais com pelo pigmentado do que nos albinos.
- 2- Nos gerbilos adultos antes da inoculação, são freqüentes algumas lesões espontâneas como a presença de manchas brancas e de buracos retinianos periféricos; hialose asteróide e coloboma do disco óptico podem ocorrer, mas são raras.
- 3- As lesões observadas após o inóculo com 100 ovos larvados do *T. canis* são precoces, freqüentes, representadas por diferentes formas de focos hemorrágicos que tendem a evoluir para cura sem seqüela ou com alteração do epitélio pigmentar; menos freqüentes são as vasculites, de aparecimento mais tardio.
- 4- A presença de larvas migrantes foi baixa (2/30 animais) no período de 38 dias de observação, embora traços representando trajeto de larvas tenham sido mais freqüentes (6/30 animais).
- 5- Lesões granulomatosas (granuloma de pólo posterior), como visto na toxocaríase humana não foram observadas em nenhum animal. Já a DUSN e opacidade vítrea com descolamento exsudativo de retina só tiveram uma ocorrência cada.
- 6- As alterações histológicas observadas confirmaram em parte as observações com a oftalmoscopia, mas mostraram além das hemorragias retinianas e vasculite, lesões inflamatórias focais em todas

as estruturas do bulbo ocular: episclerite, iridocilite e dacrioadenite focais além de granuloma no tecido adiposo periorcular.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abe-Jacob CM, Zuccolotto SM, Peres BA, Bach-Rizatti BC, Oselka GW, Camargo ME, Chen S. Visceral larva migrans due to *Toxocara canis*. Study of the clinical and laboratory characteristics of 7 human cases. *Rev Assoc Med Bras*. 1984 ;30(9-10):187-91.

Abo-Shehada MN, Herbert IV. Related Articles, Variations in innate resistance to experimental *Toxocara canis* infection in two strains of mice. *Vet Parasitol*. 1989 ; 33(3-4):297-307.

Aguiar-Santos AM, Andrade LD, Medeiros Z, Chieffi PP, Lescano SZ, Perez EP. Related Articles, Human toxocariasis: frequency of anti-*Toxocara* antibodies in children and adolescents from an outpatient clinic for lymphatic filariasis in Recife, Northeast Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004;46(2):81-5.

Akao N, Takayanagi TH, Suzuki R, Tsukidate S, Fujita K. Ocular larva migrans caused by *Toxocara cati* in Mongolian gerbils and a comparison of ophthalmologic findings with those produced by *T. canis*. *J Parasitol*. 2000 ;86(5):1133-5.

Alba-Hurtado F, Tortora PJ, Tsutsumi V, Ortega-Pierres MG. Histopathological investigation of experimental ocular toxocariasis in gerbils. *Int J Parasitol*. 2000;30(2):143-7.

Alderete JM, Jacob CM, Pastorino AC, Elefant GR, Castro AP, Fomin AB, Chieffi PP. Prevalence of Toxocara infection in schoolchildren from the Butanta region, Sao Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003 ;98(5):593-7.

Amin HI, McDonald HR, Han DP, Jaffe GJ, Johnson MW, Lewis H, Lopez PF, Mieler WF, Neuwirth J, Sternberg P Jr, Werner JC, Ai E, Johnson RN. Vitrectomy update for macular traction in ocular toxocariasis. *Retina*. 2000;20(1):80-5.

Anaruma Filho F, Chieffi PP, Correa CR, Camargo ED, Silveira EP, Aranha JJ, Ribeiro MC. Human toxocariasis: a seroepidemiological survey in the municipality of Campinas (SP), Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002 ;44(6):303-7.

Araujo P. Findings related to the 1st ecdysis of *Ascaris lumbricoides*, *A. suum* and *Toxocara canis* larvae. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1972;14(2):83-90.

Barriga OO. A critical look at the importance, prevalence and control of toxocariasis and the possibilities of immunological control. *Vet Parasitol*. 1988; 29(2-3):195-234.

Bass JL, Mehta KA, Glickman LT, Eppes BM. Clinically inapparent *Toxocara* infection in children. *N Engl J Med*. 1983; 24;308(12):723-4.

Bass JL, Mehta KA, Glickman LT, Blocker R, Eppes BM. Asymptomatic toxocariasis in children. A prospective study and treatment trial. *Clin Pediatr (Phila)*. 1987 ;26(9):441-6.

Beaver PC, Snyder H, Carrera G, Dent J, Lafferty J. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans. Report of three cases. *Pediatrics*. 1952; 9(1): 7-19.

Beaver PC. Parasitological reviews. Larva migrans. *Exp Parasit*. 1956; 5(6): 587-621.

Belmont JB, Irvine A, Benson W, O'Connor GR. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100(12):1912-5.

Biglan AW, Glickman LT, Lobes LA Jr. Serum and vitreous *Toxocara* antibody in nematode endophthalmitis. *Am J Ophthalmol*. 1979 ;88(5):898-901.

Bisseru B, Woodruff AW, Hutchinson RI. Infection with adult *Toxocara canis*. *Br Med J*. 1966; 25;1(5503):1583-4.

Brasseur G, Charlin JF, Brasseur P, Langlois J. Toxocarose oculaire. Acquisitions diagnostiques et thérapeutiques. *J Fr Ophtalmol*. 1984; 7(3):221-6.

Brown, DH. Ocular *Toxocara canis*. II. Clinical review. *J Pediatr Ophthalmol*. 1970; 7: 182-191.

Brown DH. The geography of ocular *Toxocara canis*. *Ann Ophthalmol*. 1974; 6(4):343-4.

Brunaska M, Dubinsky P, Reiterova K. *Toxocara canis*: ultrastructural aspects of larval moulting in the maturing eggs. *Int J Parasitol*. 1995 ;25(6):683-90.

Buijs J, Borsboom G, Renting M, Hilgersom WJ, van Wieringen JC, Jansen G, Neijens J. Relationship between allergic manifestations and *Toxocara* seropositivity: a cross-sectional study among elementary school children. *Eur Respir J*. 1997; 10(7): 1467-75.

Burke TM, Roberson EL. Prenatal and lactational transmission of *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum*: experimental infection of the bitch at midpregnancy and at parturition. *Int J Parasitol*. 1985 ;15(5):485-90.

Burren CH. The distribution of *Toxocara canis* larvae in the central nervous system of rodents. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1972; 66(6): 937-942.

Bytyqi AH, Layer PG. Lamina formation in the Mongolian gerbil retina (*Meriones unguiculatus*). *Anat Embryol (Berl)*. 2005 ;209(3):217-25.

Camargo ED, Nakamura PM, Vaz AJ, da Silva MV, Chieffi PP, de Melo EO. Standardization of dot-ELISA for the serological diagnosis of toxocariasis and comparison of the assay with ELISA. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1992; 34(1):55-60.

Campos Junior D, Elefant GR, de Melo e Silva EO, Gandolfi L, Jacob CM, Tofeti A, Pratesi R. Frequency of seropositivity to *Toxocara canis* in children of different socioeconomic strata. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36(4):509-13.

Carrillo M, Barriga OO. Anthelmintic effect of levamisole hydrochloride or ivermectin on tissue toxocariasis of mice. *Am J Vet Res*. 1987; 48(2):281-3.

Chaudhuri RN, Saha TK. Tropical eosinophilia. Experiments with *Toxocara canis*. *Lancet*. 1959; 3(2):493-4.

Chieffi PP, Ueda M, Camargo ED, de Souza AM, Guedes ML, Gerbi LJ, Spir M, Moreira AS. Visceral larva migrans: a seroepidemiological survey in five municipalities of Sao Paulo state, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1990; 32(3):204-10.

Clark JN, Daurio CP, Plue RE, Wallace DH, Longhofer SL. Efficacy of ivermectin and pyrantel pamoate combined in a chewable formulation against heartworm, hookworm, and ascarid infections in dogs. *Am J Vet Res*. 1992; 53(4):517-20.

Coelho RAL, Carvalho LB, Perez EP, Araki K, Takeuchi T, Ito A, Aoki T, Yamasaki H. Prevalence of *Toxocara* in Northeastern Brazil Based on Serology Using Recombinant *Toxocara Canis* Antigen. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 72(1):103-7.

Dao AH, Virmani R. Visceral larva migrans involving the myocardium: report of two cases and review of literature. *Pediatr Pathol*. 1986; 6(4):449-56.

Degouy A, Menat C, Aubin F, Piarroux R, Woronoff-Lemsi MC, Humbert P. Toxocariasis. *Presse Med*. 2001 22-29;30(39-40 Pt 1):1933-8.

Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16(2):265-72.

Dias AA. Migração precoce das larvas do *Ascaris lumbricoides* no camundongo: importância do ceco. Dissertação de Mestrado., programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas, CCS, UFES. 2005.

Dunsmore JD, Thompson RC, Bates IA. The accumulation of *Toxocara canis* larvae in the brains of mice. *Int J Parasitol*. 1983; 13(5):517-21.

*Dzbenki TH, Hautz W, Bitkowska E. Experimental toxocariasis in rabbits: immunological markers of ocular infections. *Wiad Parazytol*. 2001; 47(4):591-6.

Ehrhard T, Kernbaum S. *Toxocara canis* et toxocarose humaine. *Bull Inst Pasteur*. 1979;77:225-287.

Fan CK, Hung CC, Du WY, Liao CW, Su KE. Seroepidemiology of *Toxocara canis* infection among mountain aboriginal schoolchildren living in contaminated districts in eastern Taiwan. *Trop Med Int Health*. 2004; 9(12):1312-8.

Felberg NT, Shields JA, Federman JL. Antibody to *Toxocara canis* in the aqueous humor. *Arch Ophthalmol*. 1981; 99(9):1563-4.

Feldman GJ, Parker HW. Visceral larva migrans associated with the hypereosinophilic syndrome and the onset of severe asthma. *Ann Intern Med*. 1992; 116(10):838-40.

Fenoy S, Ollero D, Guillén JL, Henriques-Gil N, del Aguila C. Ocular invasion by *Toxocara* larvae in a murine model. *Acta Parasitológica*. 2000; 45(3):138.

Fenoy S, Ollero MD, Guillen JL, del Aguila C. Animal models in ocular toxocariasis. *J Helminthol*. 2001; 75(2):119-24.

Ferraz CN, Kerbauy J, Farhat CK, Claro JT, da Silva MP. Eosinofilia relacionada à larva migrans visceral. *AMB Rev Assoc Med Bras*. 1980; 26(7):253-4.

Ferreira LF, Silva ML, Camilo-Coura L. *Toxocara* e outros helmintos em cães na cidade do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1976; 10(6):361-5.

Figueiredo SD, Taddei JA, Menezes JJ, Novo NF, Silva EO, Cristóvão HL, Cury MC. Estudo clínico-epidemiológico da toxocaríase em população infantil. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81(2):126-32.

Fitzgerald CR, Rubin ML. Intraocular parasite destroyed by photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 1974; 91(2):162-4.

Fridman S, Hervana AR. Severe myocarditis with recovery in a child with visceral larva migrans. *Journal of Pediatrics.* 1960; 56: 91-6.

Fragoso RP. Estudo de prevalência e incidência de reação sorológica positiva para *Toxocara* em crianças de baixa renda matriculadas na primeira série do ensino fundamental público no município de Vitória-ES. Dissertação de mestrado. UFES. 2006.

Garcia CAA, Andrade LL, Nobre GFD, Gomes AHB, Oréfica F. Prevalência de alterações fundoscópicas em estudantes da cidade de Natal/Brasil. *Rev Bras Oftalmol,* 2004; 63(11/12), pp. 523-527

Gass JD, Gilbert WR Jr, Guerry RK, Scelfo R. Diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Ophthalmology.* 1978; 85(5):521-45.

Gasser RB, Chilton NB, Hoste H, Stevenson LA. Species identification of trichostrongyle nematodes by PCR-linked RFLP. *Int J Parasitol.* 1994; 24(2):291-3.

Ghafoor SY, Smith HV, Lee WR, Quinn R, Girdwood RW. Experimental ocular toxocariasis: a mouse model. *Br J Ophthalmol.* 1984; 68(2):89-96

Gillespie SH, Dinning WJ, Voller A, Crowcroft NS. The spectrum of ocular toxocariasis. *Eye*. 1993; 7(3):415-8.

Glickman LT, Schantz PM, Cypess RH. Epidemiological characteristics and clinical findings in patients with serologically proven toxocariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1979;73(3):254-8.

Glickman LT, Schantz PM. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. *Epidemiol Rev*. 1981; 3:230-50.

Glickman LT, Summers BA. Experimental *Toxocara canis* infection in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Am J Vet Res*. 1983; 44(12):2347-54.

Glickman LT, Grieve RB, Lauria SS, Jones DL. Serodiagnosis of ocular toxocariasis: a comparison of two antigens. *J Clin Pathol*. 1985; 38(1):103-7.

Glickman LT, Magnaval JF, Domanski LM, Shofer FS, Lauria SS, Gottstein B, Brochier B. Visceral larva migrans in French adults: a new disease syndrome? *Am J Epidemiol*. 1987; 125(6):1019-34.

Good B, Holland CV, Taylor MRH, Larragy J, Moriarty P, O'Regan M. Ocular Toxocariasis in Schoolchildren. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39:173-8.

Hagler WS, Pollard ZF, Jarrett WH, Donnelly EH. Results of surgery for ocular *Toxocara canis*. *Ophthalmology*. 1981; 88(10):1081-6.

Hayashi E, Akao N, Fujita K. Evidence for the involvement of the optic nerve as a migration route for larvae in ocular toxocariasis of Mongolian gerbils. *Journal of Helminthology*. 2003; 77(4): 311-315.

Hirata CE. Contribuição ao estudo da toxocaríase ocular: modelo experimental em coelho. Tese de Doutorado. USP, 1995.

Holland CV, O'Lorcain P, Taylor MR, Kelly A. Sero-epidemiology of toxocariasis in school children. *Parasitology*. 1995; 110(5):535-45.

Hotez PJ. Visceral and ocular larva migrans. *Semin Neurol*. 1993; 13(2):175-9.

Hrckova G, Velebny S. Treatment of *Toxocara canis* infections in mice with liposome-incorporated benzimidazole carbamates and immunomodulator glucan. *J Helminthol*. 2001; 75(2):141-6.

Imada H, Isomura G, Miyachi E. Blood supply to the retina and the lens in the gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Anat Sci Int*. 2003; 78(1):36-41.

Jacquier P, Gottstein B, Stingelin Y, Eckert J. Immunodiagnosis of toxocarosis in humans: evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol*. 1991; 29(9):1831-5.

Jaffery, MP. Ocular diseases caused by nematodes. *Am J Ophthalmol.* 1955; 40(1):41-53.

Karel I, Peleska M, Uhlikova M, Hubner J. Larva migrans lentis. *Ophthalmologica.* 1977; 174(1):14-9.

Kielar RA. *Toxocara canis* endophthalmitis with low ELISA titer. *Ann Ophthalmol.* 1983; 15(5):447-9.

Kincekova J, Reiterova K, Dubinsky P. Larval toxocariasis and its clinical manifestation in childhood in the Slovak Republic. *J Helminthol.* 1999; 73(4):323-8.

Lago A, Andrade R, Muccioli C, Jr Belfort R. Optical coherence tomography in presumed subretinal *Toxocara* granuloma: case report. *Arq. bras. oftalmol.* 2006; 69(3):403-5.

Le Luyer B, Menager V, Audebert C, Le Roux P, Briquet MT, Boulloche J. Arthropathies inflammatoires révélatrices d'une larva migrans à *Toxocara canis*. *Ann Pediatr.* 1990; 37(7): 445-8.

Luxenberg MN. An experimental approach to the study of intraocular *Toxocara canis*. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1979;77:542-602.

Luzna-Lyskov A. Toxocarosis in children living in a highly contaminated area. An epidemiological and clinical study. *Acta Parasitologica*. 2000; 45(1):40-2.

Luzna-Lyskov A, Andrzejewska I, Lesicka U, Szewczyk-Kramaska B, Luty T, Pawlowski Z. Clinical interpretation of eosinophilia and ELISA values (OD) in toxocarosis. *Acta Parasitologica*. 2000; 45(1):35-9.

Maestrini AA. Aspectos clínicos e epidemiológicos da toxocaríase na população escolar do município de Rio Acima - Região Metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais. Tese de Doutorado, UFMG, 1995.

Maetz HM, Kleinstein RN, Federico D, Wayne J. Estimated prevalence of ocular toxoplasmosis and toxocariasis in Alabama. *J Infect Dis*. 1987; 156(2):414.

MagnaVal JF, Baixench MT. Toxocariasis in the Midi-Pyrénées region. Em *Toxocara and Toxocariasis*. Lewis JW, Maizels RM (eds). British Society for Parasitology, London. 1993, pp.63-9.

MagnaVal JF, Glickman LT, Dorchies P. La Toxocarose, une zoonose helminthique majeure. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 1994; 145:611-27.

MagnaVal JF. Comparative efficacy of diethylcarbamazine and mebendazole for the treatment of human toxocariasis. *Parasitology*. 1995; 110(5):529-33.

MagnaVal JF, Galindo V, Glickman LT, Clanet M. Human *Toxocara* infection of the central nervous system and neurological disorders: a case-control study. *Parasitology*. 1997; 115 (5):537-43.

MagnaVal JF. Apparent weak efficacy of ivermectin for treatment of human toxocariasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42(10):2770.

MagnaVal JF, Dorchies P, Morassini B. Actualités de la toxocarose humaine. *Pyrexie*. 2000; 4:111-5.

MagnaVal JF, Glickman LT, Dorchies P, Morassin B. Highlights of human toxocariasis. *The Korean Journal of Parasitology*. 2001; 39(1):1-11.

MagnaVal JF, Malard B, Morassin B, Fabre R. Immunodiagnosis of ocular toxocariasis using Western-blot for the detection of specific anti-*Toxocara* IgG and CAP for the measurement of specific anti- *Toxocara* IgE. *Journal of Helminthology*. 2002; 76(4):335-9.

Maguire AM, Green WR, Michels RG, Erozan YS. Recovery of intraocular *Toxocara canis* by pars plana vitrectomy. *Ophthalmology*. 1990; 97(5):675-80.

Maizels RM, Loukas A. The Surface and Secreted Antigens of *Toxocara canis*: Genes, Protein Structure and Function, Cap. 12. Em Kennedy M. *Parasitic Nematodes: Molecular Biology, Biochemistry and Immunology*, CABI Publishing, 2001, pp.229-246.

el Matri M, Ghorbal M, Ayadi A, Ben Naceur B, Triki MF. Localisation oculaire à *Toxocara canis* apparemment bilatérale, J Fr Ophthalmol. 1990; 13(5): 303-8.

Mirdha BR, Khokar SK. Ocular toxocariasis in a North Indian population. J Trop Pediatr. 2002; 48(6):328-30.

Mok CH. Visceral larva migrans. A discussion based on a review of the literature. Clin. Pediatr. 1968; 7(9):565-73.

Molk R. Ocular toxocariasis: a review of the literature. Ann Ophthalmol. 1983; 15(3):216-31.

Monshizadeh R, Ashrafzadeh MT, Rumelt S. Choroidal neovascular membrane: a late complication of inactive *Toxocara* chorioretinitis. Retina. 2000; 20(2):219-20.

Mora P, Vecchi M, Barbera L, Toscani M, Orsoni JG. Use of systemic cyclosporin A in a case of severe *Toxocara* uveitis. Journal of Infection, 2005; 20:1-3.

Morera P, Perez F, Mora F, Castro L. Visceral larva migrans-like syndrome caused by *Angiostrongylus costaricensis*. Am J Trop Med Hyg. 1982; 31(1):67-70.

Moreira Silva SF, Leão ME, Mendonça HF, Pereira FEL. Prevalence of anti *Toxocara* antibodies in a random sample of inpatients at a children's hospital in

Vitória, Espírito Santo, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 1998; 40(4):259-61.

Moreira Silva SF, Rodrigues MG, Pimenta JL, Gomes CP, Freire LH, Pereira FEL. Toxocariasis of the central nervous system: with report of two cases. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2004; 37(2):169-74.

Muradian V, Gennari SM, Glickman LT, Pinheiro SR. Epidemiological aspects of visceral larva migrans in children living at São Remo community, São Paulo(SP), Brazil. Vet Parasitol. 2005; 134(1-2):93-7.

Musso C, Pereira Fillipi, RZ, Nicoli AA, Pereira FEL. Frequência de helmintíases em cães vadios em Vitória. J Brasil Patol. 1997; 33(supl 1):143.

Musso C, Lemos EM, Tsanaclis MC, Pereira FEL. Toxocara infection is not associated with viral or bacterial central nervous system infection in children. Neuropediatrics. 2006; 37(3):126-9.

Nagakura K, Tachibana H, Kaneda Y, Kato Y. Toxocariasis possibly caused by ingesting raw chicken. J Infect Dis. 1989; 160:735-736.

Newton LA, Chilton NB, Beveridge I, Hoste H, Nansen P, Gasser RB. Genetic markers for strongylid nematodes of livestock defined by PCR-based restriction analysis of spacer rDNA. Acta Trop. 1998; 69(1):1-15.

Nichols RL. The etiology of visceral larva migrans. I. Diagnostic morphology of infective second-stage *Toxocara* larvae. *J Parasitol.* 1956; 42(4 Section 1):349-62.

Obwaller A, Jensen-Jarolim E, Auer H, Huber A, Kraft D, Aspöck H. *Toxocara* infestations in humans: symptomatic course of toxocarosis correlates significantly with levels of IgE/anti-IgE immune complexes. *Parasite Immunol.* 1998;20(7):311-7

Oliveira AA, Oréfice F. Estudo de sete casos de neuroretinite difusa subaguda unilateral. *Revista Brasileira de Oftalmologia.* 1992; 51(1):51-55.

Olson LJ. Organ distribution of *Toxocara canis* larvae in normal mice and in mice previously infected with *Toxocara*, *Ascaris* and *Trichinella*, *Texas Rep Biol Med.* 1962; 20:651-7.

Oréfice F, Boratto LM, Silva HF. Presumível toxocaríase ocular – Revisão de 30 casos (1978-1989) – Relato de dois casos atípicos. *Revista Brasileira de Oftalmologia.* 1991; 50(2):95-101.

Oréfice F, Gonçalves ER, Siqueira RC, Nehemy MB. Estudo de 21 casos de neuroretinite subaguda unilateral difusa. *Revista Brasileira de Oftalmologia.* 1994; 53(6):467-489.

Oréface F. Uveíte - Clínica e Cirúrgica Texto e Atlas. Rio de Janeiro: Ed. Cultura Médica; 2000.

Oshima T. Standardization of techniques for infecting mice with *Toxocara canis* and observations on the normal migration routes of the larvae. *Journal of Parasitology*. 1961; 47:652-6.

Overgaauw PAM. Aspects of *Toxocara* epidemiology. Human toxocarosis. *Critical Reviews in Microbiology*. 1997; 23(3):215-31.

Park SP, Park I, Park HY, Lee SI, Huh S, Magnaval JF. Five cases of ocular toxocariasis confirmed by serology. *The Korean Journal of Parasitology*. 2000; 38(4):267-273.

Pawlowski, Z. Toxocariasis in humans: clinical expression and treatment dilemma. *Journal of Helminthology*. 2001; 75 (4):299-305.

Phan SH, Kunkel SL. Lung cytokine production in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Experimental Lung Research*. 1992; 18(1):29-43.

Pollard ZF, Jarrett WH, Hagler WS, Allain DS, Shantz PM. ELISA for diagnosis of ocular toxocariasis. *Ophthalmology*. 1979; 86(5):743-52.

Rockey JH, Donnelly JJ, Stromberg BE, Soulsby EJ. Immunopathology of *Toxocara canis* and *Ascaris suum* infections of the eye: the role of the eosinophil.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 1979; 18(11):1172-84.

Rockey JH, Donnelly JJ, Stromberg BE, Laties AM, Soulsby EJ. Immunopathology of ascarid infection of the eye. Role of IgE antibodies and mast cells. Arch Ophthalmol. 1981; 99(10):1831-40.

Rockey JH, John T, Donnelly JJ, McKenzie DF, Stromberg BE, Soulsby EJ. In vitro interaction of eosinophils from ascarid-infected eyes with *Ascaris suum* and *Toxocara canis* larvae. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1983; 24(10):1346-57.

Rodriguez A. Early pars plana vitrectomy in chronic endophthalmitis of toxocariasis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1986; 224(3):218-20.

Salem G, Schantz P. Toxocaral visceral larva migrans after ingestion of raw lamb liver. Clin Infect Dis. 1992; 15(4):743-4.

Savigny DH. In vitro maintenance of *Toxocara canis* larvae and a simple method for the production of *Toxocara* ES antigen for use in serodiagnostic tests for visceral larva migrans. J Parasitol. 1975; 61(4):781-2.

Schantz PM, Meyer D, Glickman LT. Clinical, serologic, and epidemiologic characteristics of ocular toxocariasis. Am J Trop Med Hyg. 1979; 28(1):24-8

Schantz PM, Weis PE, Pollard ZF, White MC. Risk factors for toxocaral ocular larva migrans: a case-control study. *Am J Public Health*. 1980; 70(12):1269-72

Schantz PM. *Toxocara larva migrans* now. 1: *Am J Trop Med Hyg*. 1989; 41(3 Suppl):21-34.

Searl SS, Moazed K, Albert DM, Marcus LC. Ocular toxocariasis presenting as leukocoria in a patient with low ELISA titer to *Toxocara canis*. *Ophthalmology*. 1981; 88(12):1302-6.

Sharghi N, Schantz P, Hotez PJ. Toxocariasis: An occult cause of childhood neuropsychological deficits and asthma? *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2000; 11(4):257-60.

Shields JA. Ocular toxocariasis. A review. *Surv Ophthalmol*. 1984; 28(5):361-81

Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1991; 28(6):338-40.

Siam AL. Toxocaral chorio-retinitis. Treatment of early cases with photocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 1973; 57(9):700-3.

Small KW, McCuen BW 2nd, de Juan E Jr, Machemer R. Surgical management of retinal traction caused by toxocariasis. *Am J Ophthalmol*. 1989; 108(1):10-4.

Smith MH, Beaver PC. Persistence and distribution of *Toxocara* larvae in the tissues of children and mice. 1: Pediatrics. 1953 Nov;12(5):491-7.

de Souza EC, da Cunha SL. Neurorretinite subaguda unilateral difusa no Brasil – encontro da larva sub-retiniana. Arq Bras Oftalmol. 1992; 55(6):251-4.

Sprent JF. Observations on the development of *Toxocara canis* (Werner, 1782) in the dog. Parasitology. 1958; 48(1-2):184-209.

*Stefancikova A, Havasiova K, Dubinsky P. Serodiagnosis of larval toxocariasis in Slovakia. Bratisl Lek Listy. 1993; 94(2):99-102.

Stewart JM, Cubillan LD, Cunningham ET Jr. Prevalence, clinical features, and causes of vision loss among patients with ocular toxocariasis. Retina. 2005 Dec;25(8):1005-13.

Sturchler D, Weiss N, Gassner M. Transmission of toxocariasis. J Infect Dis. 1990; 162(2):571.

Suzuki T, Joko T, Akao N, Ohashi Y. Following the migration of a *Toxocara* larva in the retina by optical coherence tomography and fluorescein angiography. Jpn J Ophthalmol. 2005; 49(2):159-61.

Takayanagi TH, Akao N, Suzuki R, Tomoda M, Tsukidate S, Fujita K. New animal model for human ocular toxocariasis: ophthalmoscopic observation. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83(8):967-72.

Taylor MR. The epidemiology of ocular toxocariasis. *J Helminthol.* 2001; 75(2):109-18.

Taylor MR, Keane CT, O'Connor P, Girdwood RW, Smith H. Clinical features of covert toxocariasis. *Scand J Infect Dis.* 1987;19(6):693-6.

Teyssot N, Cassoux N, Lehoang P, Bodaghi B. Fuchs heterochromic cyclitis and ocular toxocariasis. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139(5):915-6.

Tolan RW Jr. eMedicine - Toxocariasis. [acesso novembro 2006] Disponível na Internet em <<http://www.emedicine.com/ped/topic2270.htm>>.

Tran VT, Auer C, Guex-Crosier Y, Pittet N, Herbort CP. Epidemiological characteristics of uveitis in Switzerland. *Int Ophthalmol.* 1994-1995; 18(5):293-8.

Treister G, Machemer R. Results of vitrectomy for rare proliferative and hemorrhagic diseases. *Am J Ophthalmol.* 1977; 84(3):394-412.

Virginia P, Nagakura K, Ferreira O, Tateno S. Serologic evidence of toxocariasis in northeast Brazil. 1: *Jpn J Med Sci Biol.* 1991; 44(1):1-6.

Watzke RC, Oaks JA, Folk JC. *Toxocara canis* infection of the eye. Correlation of clinical observations with developing pathology in the primate model. *Arch Ophthalmol.* 1984; 102(2):282-91.

Wilder, H.C. Nematode endophthalmitis. *Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*, 55(1950), pp. 99-109.

Wilkinson CP, Welch RB. Intraocular toxocara. *Am J Ophthalmol.* 1971; 71(4):921-30.

Wiseman RA. Hepatomegaly and allergic responses in helminthic infections transmitted from animals. *Proc R Soc Med.* 1969; 62(10):1046-8.

Wolfrom E, Chene G, Boisseau H, Beylot C, Geniaux M, Taieb A. Chronic urticaria and *Toxocara canis*. *Lancet.* 1995; 345(8943):196.

Woodruff AW. Toxocariasis. *Br Med J.* 1970;19;3(5724):663-9

Yamamoto S, Hayashi M, Takeuchi S. Surgically removed submacular nematode. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83(9):1088.

Yoshida M, Shirao Y, Asai H, Nagase H, Nakamura H, Okazawa T, Kondo K, Takayanagi TH, Fujita K, Akao N. A retrospective study of ocular toxocariasis in

Japan: correlation with antibody prevalence and ophthalmological findings of patients with uveitis. *J Helminthol.* 1999; 73(4):357-61.

*Zarnowska H, Basiak W, Dziubek Z. Specific and total serum IgE in ocular and visceral forms of human toxocarosis, *Acta Parasitologica.* 1995; 40:62-65.

* Resumo em inglês, artigos em polonês (2) e eslovaco (1).

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)