



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

INFECÇÃO POR *TOXOCARA* EM ANIMAIS DE COMPANHIA: ABORDAGEM AO
TRATAMENTO E AO CONTROLO

Maria Inês Graça

Coimbra, Abril de 2015



ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

INFECÇÃO POR *TOXOCARA* EM ANIMAIS DE COMPANHIA: ABORDAGEM AO
TRATAMENTO E AO CONTROLO

Coimbra, Abril de 2015

Autor

Maria Inês Graça

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Orientadores Internos:

Professora Dr.^a Sofia Duarte

Dr. Sérgio Sousa

Escola Universitária Vasco da Gama

Orientadores Externos:

Professor Dr. David Reina Esojo

Professor do Departamento de Sanidade Animal da Universidade Da Estremadura

Dr. Hermano Pina

Médico Veterinário

Clínica Veterinária Monvet

Dissertação do Estágio Curricular dos Ciclos de Estudo
Conducentes ao Grau de Mestre em Medicina Veterinária da
EUVG

Resumo

Toxocarose é uma doença provocada por nemátodes da família *Ascarididae*, da espécie *Toxocara canis*, no caso de cães, e *Toxocara cati*, no caso de gatos. Os cães e gatos desempenham um importante papel na transmissão destes parasitas ao ser humano, através da excreção de ovos nas fezes. A toxocarose é considerada uma zoonose de grande importância em Saúde Pública. Embora a espécie *Toxocara cati* seja considerada menos importante na transmissão desta zoonose, alguns autores defendem que *Toxocara cati* é um agente subestimado. *Toxocara canis* é um parasita que suscita interesse devido a algumas particularidades entre as quais: elevada sobrevivência nos tecidos (podendo chegar a anos); capacidade de atravessar a placenta e infectar o feto; tropismo para o tecido neurológico nos hospedeiros paraténicos; secreção de um conjunto de glicoproteínas biologicamente activas, *in vivo* e *in vitro*; e ainda o facto de possuir um glicocálice à superfície, que permite evasão à resposta imunológica do hospedeiro.

É importante conhecer a biologia e os factores de risco para a sua transmissão, a fim de serem tomadas medidas eficazes de tratamento e controlo da infecção por estes helmintas, por exemplo pelo uso adequado de antiparasitários. O tratamento a instituir nos animais infectados dependerá da sua idade e do seu estado fisiológico. De uma forma geral, utilizam-se benzimidazóis na prevenção e tratamento de *Toxocara*. No entanto, quando ocorre migração larvar, este tratamento é pouco efectivo, uma vez que apresenta baixa solubilidade, levando a tratamentos prolongados com doses elevadas. Para além da falta de eficácia contra determinados estadios do parasita, é importante considerar as resistências aos fármacos. Desta forma, as combinações de anti-helmínticos são cada vez mais frequentes, demonstrando uma maior eficácia no tratamento e controlo destes parasitas.

Nesta dissertação pretende-se efectuar uma revisão bibliográfica das medidas de tratamento e controlo disponíveis para infecções pelo género *Toxocara*, em cães e gatos, através de uma análise crítica de vários factores determinantes, nomeadamente: a biologia do parasita e os seus mecanismos de evasão às respostas imunológicas do hospedeiro; a fase de infecção, tendo em conta o estado fisiológico do animal; e ainda, a acção de diversos anti-helmínticos considerando as diversas fases de vida do parasita e do estado imunológico do hospedeiro.

Palavras Chave: Controlo; Mecanismo de evasão; Protocolo de desparasitação; Sistema Imunitário; *Toxocara canis*; *Toxocara cati*; Tratamento

Abstract

Toxocariasis is a disease caused by nematodes of Ascarididae family, more specifically Toxocara canis and Toxocara cati in cats and dogs, respectively. This disease is a very important zoonosis, given that both dogs and cats have an important role in the transmission of parasites to humans through the excretion of eggs in the faeces. Toxocariasis is considered a zoonosis of great public health importance. Although the species Toxocara cati is considered less important in the transmission of this zoonosis, some authors claim that Toxocara cati is an underrated agent. Toxocara canis is a parasite that raises a lot of interest due to some special features such as: high survival in tissues (sometimes for years); ability to cross the placenta and infect the foetus; neurological tissue tropism for the parathenic hosts; secretion of a number of biologically active glycoproteins in vivo and in vitro; and also the presence of a glycocalyx on the surface, allowing evasion to the host immune response.

It is important to understand the biology and the risk factors of the transmission, in order to treat and control helminth infections, for example by the appropriate use of antiparasitic drugs. The treatment of the infected animals depend on their age and their physiological state. In general the prevention and treatment of Toxocara infections is attained by the use of benzimidazoles. However, when larval migration occurs, this treatment is not very effective since it has a low solubility, leading to prolonged treatments at high doses. Apart from the lack of effectiveness against certain stages of the parasite, it is also important to consider the drug resistance. Thus, anthelmintic combinations are increasingly common, demonstrating a greater efficacy in the treatment and control of these parasites.

This dissertation aims to present a literature review of prophylactic measures and available treatments for infections genus Toxocara in dogs and cats, through a critical analysis of several key factors, including: the biology of the parasite and its evasion strategies to the host immune responses; the stage of infection, taking into account the physiological state of the animal; and, the action of various antihelmintics considering the various life stages of the parasite and the immune status of the host.

Keywords: *Control; Evasion mechanism; Deworming protocol; Immune system; Toxocara canis; Toxocara cati; Treatment*

Agradecimentos

À Escola Universitária Vasco da Gama, na figura dos seus órgãos institucionais, pela possibilidade de formação académica do curso de Medicina Veterinária.

Ao Departamento de Medicina Veterinária, em particular à Professora Dr.^a Sofia Duarte, pelo privilégio de ter aceite ser minha orientadora interna, pela disponibilidade, dedicação e simpatia ao longo de todo o processo de realização da dissertação, e ao Dr. Sérgio Sousa, pela honra de ter aceite ser meu co-orientador, bem como pela disponibilidade e simpatia prestada.

Ao Dr. Rafael Barrera, pela oportunidade de estagiar no Hospital Clínico Veterinário da Universidade de Extremadura, e pela simpatia e apoio prestado.

Ao Professor Dr. David Reina, pela simpatia e apoio prestado ao longo do estágio.

Ao Dr. Hermano Pina, pela oportunidade de estagiar na Clínica Veterinária Monvet, por toda a aprendizagem transmitida e pela simpatia ao longo do estágio.

A toda a equipa médico-veterinária, de enfermagem e estagiários, que me acompanharam ao longo deste percurso.

À Daniela, pela amizade e apoio ao longo da minha vida académica.

Ao João, por todo o carinho, compreensão, apoio e companheirismo demonstrado ao longo destes meses.

À minha família, em particular aos meus avós e aos meus pais, por todo o carinho, paciência e dedicação.

A todas as pessoas que contribuíram para que tivesse forças para continuar e nunca desistir do meu grande sonho, ser Médica Veterinária.

Índice Geral

Resumo	i
Palavras - Chave	i
Abstract	ii
Keywords	ii
Agradecimentos	iii
Índice Geral	iv
Índice de Tabelas	v
Lista de Siglas e Abreviaturas	vi
1. Introdução	1
2. Taxonomia e Biologia do Género <i>Toxocara</i>	
2.1 Biologia de <i>Toxocara canis</i>	1
2.2 Biologia de <i>Toxocara cati</i>	4
3. Imunidade	
3.1 Resposta Imunitária	5
3.2 Mecanismos de Evasão	6
4. Tratamento Anti-helmíntico	
4.1 Modo de Acção e Alvos Terapêuticos	8
4.2 Novas Terapêuticas	16
5. Protocolo de Desparasitação	16
6. Medidas de Controlo	19

Índice de Tabelas

Tabela 1: Mecanismo de Acção e de Resistência dos diversos grupos químicos no controlo das infecções por helmintas (adaptado de Spinosa <i>et al.</i> , 2011)	10
Tabela 2: Acção de anti-helmínticos no género <i>Toxocara</i> , de acordo com a espécie e estadio de desenvolvimento do parasita	11
Tabela 3: Acção de diversas combinações de fármacos no tratamento de infecções por <i>Toxocara</i> spp., consoante a espécie e o ciclo de vida do parasita	15
Tabela 4: Esquema de desparasitação proposto para infecções por <i>Toxocara</i> spp., em cães e gatos, de acordo com a idade e estado fisiológico	18

Lista de Siglas e Abreviaturas

A. absinthium: *Artemisia absinthium*;

Ac: Anticorpos;

ADP: Adenosina Difosfato;

Ag: Antígenos;

ATP: Adenosina Trifosfato;

CTL: Lectinas tipo-C (*C-type lectins*);

GABA: Ácido Gama-Aminobutírico;

HP: Hospedeiros Paraténicos;

Ig: Imunoglobulinas;

IL: Interleucinas;

L2: Segundo estadio larvar;

L3: Terceiro estadio larvar;

L4: Quarto estadio larvar;

L5: Quinto estadio larvar;

mRNA: Ácido Ribonucleico mensageiro;

MUC: Mucina;

nAChR: Receptores Nicotínicos da acetilcolina;

TES: *Toxocara* Excreção-Secreção;

Th1: Linfócitos T de ajuda 1 (*T helper 1*);

Th2: Linfócitos T de ajuda 2 (*T helper 2*).

1. Introdução

Os nemátodes do género *Toxocara* têm uma grande importância em Saúde Pública, uma vez que a Toxocarose é uma zoonose, tendo também importância na clínica dos animais domésticos (McTier *et al.*, 2000b).

No caso das infecções em cães, a maioria dos cachorros nasce infectado, de forma congénita, por *Toxocara canis*, sendo que a maior prevalência de adultos ocorre entre as duas e oito semanas de idade. Em cachorros, as infecções por *T. canis* podem provocar sinais clínicos tais como, atrasos no crescimento, diarreia, desconforto, "aspecto de barril", desidratação e ocasionalmente morte por obstrução intestinal, perfuração ou intussuscepção. Em animais adultos geralmente os sinais clínicos desaparecem, havendo enquistamento das larvas somáticas nos tecidos, tais como, músculo-esquelético, fígado, pulmões e cérebro, ocorrendo ainda desenvolvimento de adultos no tracto gastrointestinal. Em cadelas gestantes, as larvas somáticas são reactivadas, ocorrendo assim infecção transplacentária (Payne-Johnson *et al.*, 2000). Em gatos jovens, as infecções por *Toxocara cati*, podem provocar sinais clínicos graves, nomeadamente, "aparência de barril", diarreia e atrasos no crescimento (McTier *et al.*, 2000a).

2. Taxonomia e Biologia do Género *Toxocara*

O género *Toxocara* pertence à família *Ascarididae*, que se encontra na Superfamília *Ascaridoidea*, na Ordem *Ascaridida* (Dhaliwal & Juyal, 2013: 110-112). Estes nemátodes são relativamente grandes, de cor branca e com uma cutícula com finas estrias transversais. Têm três lábios e, lateralmente, duas asas cervicais. O extremo posterior, que nas fêmeas é afilado e nos machos é digitiforme, contém duas espículas desenvolvidas (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 636). Neste trabalho abordar-se-á a espécie *Toxocara canis* e *Toxocara cati*, do cão e do gato, respectivamente. Porquanto a biologia destas duas espécies é distinta, cada espécie será caracterizada individualmente (Urquhart *et al.*, 1996: 69).

2.1 Biologia de *Toxocara canis*

Taylor e col. (2007: 870) caracterizam a espécie *T. canis* como um nemátode branco e grande, sendo que os machos rondam os 10 cm e as fêmeas podem chegar aos 18 cm. A porção anterior do adulto é elíptica, devido às asas cervicais, e tem três grandes lábios na boca, não apresentando cápsula bucal nem bulbo no esófago. No macho, existe um apêndice terminal estreito, na cauda, tal como duas asas caudais, enquanto os órgãos genitais femininos estendem-se anterior e posteriormente à região vulvar (Taylor *et al.*, 2007: 870). Os ovos são esféricos, com 75-90 µm de diâmetro, possuindo uma parede grossa e rugosa, com várias camadas concêntricas e uma coloração castanho-escuro. Adicionalmente, os ovos não são

segmentados e o conteúdo ocupa praticamente todo o espaço interior (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 636).

Relativamente ao ciclo biológico, as fêmeas depositam os ovos no intestino delgado, saindo juntamente com as fezes para o ambiente, onde são muito resistentes e podem permanecer viáveis por vários meses ou anos. As condições ambientais, nomeadamente humidade, temperatura e oxigénio, influenciam o desenvolvimento de larvas infectantes. O desenvolvimento larvar ocorre, no ovo, num período variável entre nove a quinze dias, a temperaturas de 26-30 °C e humidades de 75-85 % (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 636-637; Schnieder *et al.*, 2011). Dependendo do tipo de solo e das condições climáticas, o desenvolvimento larvar pode variar de três a seis semanas, a vários meses, e a larva infectante pode permanecer no ovo durante um ano (Schnieder *et al.*, 2011). Cordero del Campillo e col. (1999: 637) referem que a forma infectante é a L2. Porém, Schnieder e col. (2011) indicam que a forma infectante é a L3, que surge após duas mudas no ovo.

No cão (hospedeiro definitivo), os ovos embrionados eclodem no duodeno duas a quatro horas após a ingestão, do que resulta a libertação da larva infectante, que penetra na mucosa intestinal, promovendo a infecção do animal (Schnieder *et al.*, 2011). Os mecanismos de penetração ainda não são bem conhecidos, embora alguns autores (Robertson *et al.*, 1989 *cit.* por Schnieder *et al.*, 2011) refiram que a protease-elastase (*elastase-like protease*), um dos produtos excreção-secreção larvar, poderá ajudar à penetração larvar nos tecidos.

Em hospedeiros paraténicos, após a libertação do ovo, a L3 penetra a mucosa intestinal, seguindo através da circulação sanguínea até diversos órgãos, onde ocorre enquistamento nos tecidos (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 637; Epe, 2009). Nestes hospedeiros, as formas infectantes são libertadas apenas se o hospedeiro paraténico for ingerido pelo hospedeiro definitivo. Outra particularidade do ciclo é o facto de as larvas serem impedidas de se desenvolverem durante a gestação da cadela, sendo apenas reactivadas no terceiro trimestre da gestação, infectando o feto por via transplacentária e, posteriormente, por via galactogénica, promovendo uma infecção pós-natal. Por este motivo, as cadelas são consideradas um reservatório de infecção para os cachorros (Kennedy & Harnett, 2001: 230; Epe, 2009).

Quanto às formas de infecção, existem quatro possibilidades (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 637): infecção directa (através da ingestão de ovos embrionados); infecção transplacentária ou pré-natal; infecção galactogénica (através do leite materno); e ingestão de hospedeiros paraténicos. As larvas que eclodem do ovo, as L3 (Epe, 2009), penetram na mucosa do intestino delgado, passando para a corrente sanguínea, iniciando assim, uma migração intraorgânica (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 637). Cerca de 24 a 48 horas após infecção, através da veia porta, as larvas atingem o fígado, no qual algumas ficam retidas. As restantes, também através da circulação (designadamente pelas veias hepática e cava posterior), atingem os pulmões, coração direito e artéria pulmonar (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 637). Quando atingem os pulmões, ocorre uma muda e as L3 passam a L4 (Epe, 2009).

Uma vez nos pulmões, podem ocorrer dois tipos de migração: migração somática ou migração traqueo-digestiva, dependendo da idade do animal. Em cachorros, com menos de seis semanas, normalmente ocorre migração traqueo-digestiva, na qual a larva infectante, após atravessar os alvéolos, atinge a árvore bronquial, de modo a ser deglutida com as secreções traqueo-bronquiais, passando para o aparelho digestivo. Assim sendo, o desenvolvimento larvar continua no estômago, finalizando-se no intestino, com a mudança para L5 (também designado de adulto imaturo, como refere Epe, 2009). O estado adulto é atingido três a cinco semanas após a infecção, sendo os ovos, por fim, eliminados nas fezes. No caso de animais com mais de seis semanas, ocorre também migração somática, que consiste no transporte das larvas pela circulação, sendo distribuídas pelo organismo e invadindo diversos órgãos (pulmões, fígado, rins, útero, glândulas mamárias e músculos esqueléticos) nos quais permanecem enquistadas, sem se desenvolverem durante meses ou anos, num processo designado de hipobiose (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 637; Epe, 2009). Sabe-se que a probabilidade de ocorrer migração somática é maior em animais com três meses de idade, havendo ainda uma diminuição do desenvolvimento larvar nos adultos, fenómeno designado de "resistência da idade". Este fenómeno baseia-se no desenvolvimento da competência imunitária e no estabelecimento da imunidade adquirida. A resposta imunitária desencadeia uma reacção de hipersensibilidade do tipo I no pulmão, afectando a L3 após a re-infecção, tendo igualmente acção a nível gastrointestinal, impedindo que a larva infectante penetre no intestino (Schnieder *et al.*, 2011).

Em cadelas gestantes, a partir do 40º- 42º dia de gestação, as larvas enquistadas reactivam-se migrando para a placenta ou para as glândulas mamárias. O estado imunitário (imunodepressão) e hormonal (presença de prolactina, hidrocortisona e oxitocina) determina a reactivação das larvas dos tecidos, o que resulta numa migração maioritariamente através da placenta (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 637-638; Jin *et al.*, 2008 *cit.* por Schnieder *et al.*, 2011).

O parasita está por isso adaptado para explorar o ciclo reprodutivo do hospedeiro, aproveitando ainda os períodos de imunodepressão. Pouco antes do parto, ocorre a reactivação da L3, continuando assim o seu desenvolvimento após o nascimento dos cachorros (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 638; Epe, 2009). Após a reactivação das larvas enquistadas, ocorre a sua migração para o fígado do feto, onde permanecem até ao nascimento. Após o parto, as larvas migram pelo fígado e, 30 minutos após o parto, já se encontram nos pulmões. Ao sétimo dia pós-parto, após migração traqueal, as larvas já se encontram no intestino e o período de pré-patência, depois da infecção pré-natal, é de aproximadamente 28 dias, isto é, cerca de quatro semanas (CAPC, 2012), sendo que mais de 70 % dos parasitas são expulsos espontaneamente entre as nove a dez semanas pós-parto (Schnieder *et al.*, 2011).

Após o nascimento, o cachorro pode re-infectar a mãe por via feco-oral (Tizard *et al.*, 2002: 309-310). De facto, no período peri-parto as cadelas podem ser infectadas por *T. canis* devido

à ingestão de L4 presentes nas fezes dos cachorros, as quais se desenvolvem directamente em adultos no intestino. Uma vez que a imunidade adquirida só actua frente às L3, a excreção de ovos nas fezes verifica-se nove a doze dias após a infecção. É de salientar que o aparecimento de ovos nas fezes da cadela poderá ainda resultar de uma "falsa" infecção por ingestão accidental de ovos eliminados pelas crias, passando através do intestino da cadela e re-aparecendo nas suas fezes (Schnieder *et al.*, 2011). Quando as cadelas se re-infectam na última fase da gestação ou na lactação, ocorre infecção dos fetos e dos cachorros lactantes, e ainda contaminação do meio ambiente, após período de pré-patência de quatro a cinco semanas (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 638). Contudo, em cadelas lactantes re-infectadas, a migração somática e a eliminação de larvas no leite é menor (Schnieder *et al.*, 2011).

O cachorro pode ser infectado também através do colostro, uma vez que a eliminação de larvas pelo leite ocorre imediatamente após o parto, alcançando o pico de excreção na segunda semana, a partir do qual decresce gradualmente (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 638). Cordero del Campillo e col. (1999: 638) referem que nesta via de infecção não ocorre migração intraorgânica, uma vez que o desenvolvimento larvar ocorre directamente no intestino, com formação dos adultos. Na verdade, pouco se sabe sobre o desenvolvimento larvar nos cachorros após a ingestão do leite, no entanto, Schnieder e col. (2011) defendem que parece improvável um desenvolvimento intestinal directo, considerando o período pré-patente de 27-35 dias após a ingestão das larvas no colostro. De forma idêntica, Cordero del Campillo e col. (1999: 638), referem que a migração larvar ocorre directamente no intestino, com a infecção através de hospedeiros paraténicos, com o desenvolvimento de adultos em apenas quatro a cinco semanas.

De acordo com alguns autores citados por Schnieder e col. (2011), para além da influência da idade e do estado imunitário, também o sexo do hospedeiro parece ter importância na migração larvar. Ehrenford (1957), Turner e Pegg (1977) cit. por Schnieder e col. (2011), referem que, a infecção por *T. canis* é mais comum em machos adultos, com mais de 12 meses de idade, que em fêmeas. Overgaauw (1997) cit. por Schnieder e col. (2011), afirma que nos machos a disseminação de formas infectantes apenas ocorre por via intestinal, através das fezes. No entanto, não existem estudos de prevalência esclarecedores da influência do género do hospedeiro no desenvolvimento e migração de *T. canis*.

2.2 Biologia de *Toxocara cati*

A espécie *Toxocara cati*, também designada de *Toxocara mystax*, é um ascarídeo mais pequeno que *T. canis*, com 3-6 cm no caso dos machos, e 4-10 cm no caso das fêmeas, as quais apresentam asas cervicais mais largas. Os ovos são semelhantes aos de *T. canis*, contudo de menor tamanho (65-75 µm). Quanto ao ciclo biológico, em condições óptimas os ovos de *T. cati* são embrionados em quatro semanas (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 640-641). Em gatos estão descritas três formas de infecção por *T. cati*: ingestão de ovos com L3

(Epe, 2009), transmissão galactogénica e ingestão de hospedeiros paraténicos. Assim, contrariamente à infecção por *T. canis*, no caso de *T. cati* não ocorre infecção pré-natal. Contudo, de forma semelhante à espécie *T. canis*, quando os gatos ingerem ovos de *T. cati*, as larvas migram por via traqueo-digestiva, ocorrendo desenvolvimento larvar com posterior aparecimento de adultos, no intestino, e de ovos, nas fezes, seis a oito semanas após infecção (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 641). Desta forma, o período pré-patente nas infecções por *T. cati* é de oito semanas (Epe, 2009; CAPC, 2012). Em gatinhos, a principal forma de infecção é a ingestão de larvas no leite materno. Também nesta espécie de *Toxocara*, quando as infecções são adquiridas por via galactogénica ou por ingestão de hospedeiros paraténicos, não ocorrem migrações larvares intraorgânicas, apenas no intestino (Cordero del Campillo *et al.*, 1999: 641).

3. Imunidade

3.1 Resposta Imunitária

Os helmintas, em geral, são parasitas adaptados, cuja sobrevivência depende do equilíbrio com o hospedeiro. Uma característica invariável da infecção por nemátodes intestinais é a elevada carga parasitária dentro de uma população, sendo que o tamanho da carga parasitária é controlado por factores genéticos do hospedeiro e pela natureza da reacção deste ao parasita. No caso da imunidade inata, os factores relacionados com o hospedeiro que influenciam a carga parasitária são a idade, o sexo e a constituição genética. Por outro lado, em animais com ciclo sexual estacional, o parasita tende a sincronizar o seu ciclo reprodutivo com o do hospedeiro (Tizard *et al.*, 2002: 309-310).

Os helmintas apresentam uma grossa cutícula extracelular que protege a membrana plasmática hipodérmica, sendo resistente ao complexo de ataque membranar do sistema do complemento e a perforinas derivadas dos linfócitos T (Tizard *et al.*, 2002: 310-311).

Estudos efectuados em ratos demonstraram que a capacidade para expulsar os nemátodes intestinais está relacionada com a actividade de linfócitos T CD4+, particularmente através linfócitos T de ajuda 2 (T *helper* 2 - Th2). A incapacidade de controlar a carga parasitária (infecção crónica) está associada a uma resposta pela subpopulação Th1. A resposta Th2 associada à produção de interleucina (IL)-4, IL-10, IL-13, promove a expulsão de parasitas com infiltração de mastócitos na mucosa, eosinofilia intestinal, aumento da concentração sérica de imunoglobulinas (Ig) da classe E e elevados títulos de Ig G1 específica do parasita. Justifica-se assim que algumas destas infecções apresentem sinais de reacções de hipersensibilidade do tipo I (Tizard *et al.*, 2002: 310-312).

Entre os mecanismos de resistência aos helmintas incluem-se: a neutralização (mediada por anticorpos - Ac), das proteases usadas pelas larvas para penetrarem os tecidos; bloqueio dos

poros, anal e oral, das larvas, por complexos imunitários à medida que os Ac se combinam com produtos excreção-secreção; e inibição da muda e do desenvolvimento larvar por Ac dirigidos contra os antígenos (Ag) da descamação (Tizard *et al.*, 2002: 312).

3.2 Mecanismos de evasão

Têm sido sugeridas várias formas de evasão do parasita à resposta imunitária do hospedeiro. A primeira envolve o estado de hipobiose (Schnieder *et al.*, 2011). A hipobiose corresponde à interrupção do desenvolvimento do parasita no hospedeiro. Geralmente ocorre de forma sazonal, em condições consideradas adversas ao desenvolvimento e sobrevivência do parasita. A reactivação da larva é influenciada pelo estado imunitário, pela idade ou pelo ciclo reprodutivo do hospedeiro, ocorrendo perto do parto (Taylor *et al.*, 2007: 1749). Esta forma de evasão permite ao parasita assegurar a sua sobrevivência em períodos adversos, aumentando a contaminação do meio ambiente após a sua reactivação, e ainda, promover doença clínica nos animais, tendo desta forma uma grande importância epidemiológica (Taylor *et al.*, 2007: 47- 48).

Uma segunda estratégia de sobrevivência das larvas descrita está relacionada com a elaboração de um revestimento de superfície especializado (glicocálice), rico em mucina, com uma fraca ligação à cutícula do parasita, permitindo assim um rápido desprendimento do parasita, antes da adesão de anticorpos e células, resultando numa reação inflamatória no local recém-desocupado pelas larvas (Maizels, 2013).

Todos os nemátodes passam por quatro mudas pós-embriónicas, caracterizadas pela síntese de uma nova cutícula proteica extracelular, predominantemente na hipoderme sincicial. As cinco cutículas separadas são sintetizadas por um processo designado como ecdise ou "muda". O processo de muda é definido pela síntese cíclica de proteínas estruturais, incluindo o colagénio. Existem três grandes etapas no processo de muda: 1) *Apolysis (lethargus)*: período de inactividade com separação da cutícula velha da zona basal e a hipoderme subjacente, resultando de mudanças estruturais e funcionais da musculatura; 2) *Late lethargus*: formação da nova cutícula externa à membrana celular da hipoderme, representado a matriz extracelular, sendo que as primeiras camadas a serem formadas são a epicuticular e a cortical, enriquecidas por cuticlinas reticuladas altamente insolúveis. O desgarramento da cutícula velha é conseguido pelo facto do nemátode girar em torno do seu eixo; 3) *Ecdysis*: estadió final que resulta na perda da cutícula velha, através de contracções faríngeas e secreções da glândula, predominantemente compostas por proteases. O revestimento é assim substituído, e o nemátode empurra a velha cutícula com a parte anterior, de forma a libertar-se desta (Kennedy & Harnett, 2001: 168-169).

As proteases têm um importante papel, uma vez que digerem as proteínas de ancoragem da cutícula durante a *apolysis* e, em alguns casos, reabsorvem as proteínas na *ecdysis*, estando

ainda associadas ao processamento de proenzimas. As enzimas da muda incluem as aminopeptidases de leucina, a metaloprotease de zinco e as proteases de cisteína. Considera-se que os inibidores de proteases funcionam na regulação de muitas enzimas relacionadas com o processo de muda (Kennedy & Harnett, 2001: 168-169).

Para além das duas estratégias de sobrevivência mencionadas anteriormente, a grande capacidade de resistência a ataques do sistema imunitário do género *Toxocara* resulta igualmente das glicoproteínas específicas que constituem a superfície e os compartimentos do parasita. (Kennedy & Harnett, 2001: 242). Os principais antigénios dos helmintas são de dois tipos: produtos solúveis de Excreção-Secreção (*Toxocara* excreção-secreção - TES) e antigénios fixos à superfície do parasita, designados de Ag somáticos (Tizard *et al.*, 2002: 316).

As larvas que se encontram no músculo dedicam grande parte da sua energia metabólica na produção de proteínas TES (Kennedy & Harnett, 2001: 242), incluindo lectinas, mucinas e enzimas, que interagem e modulam a imunidade do hospedeiro (Maizels, 2013). Um dos principais produtos libertados pelas larvas de *T. canis* é semelhante, estrutural e funcionalmente, com lectinas do tipo-C (*C-type lectins* - CTL), que são proteínas fundamentais para o sistema imunológico. As lectinas do hospedeiro são ligadas aos hidratos de carbono considerados perigosos, a fim de dar início ao influxo inflamatório em torno do parasita, sendo que a lectina do parasita pode bloquear este processo (Kennedy & Harnett, 2001: 242).

As macromoléculas secretadas são as principais responsáveis pela libertação de mediadores que promovem a evasão à resposta imunitária do hospedeiro, através da libertação de glicoproteínas pelas larvas (*in vitro*). As larvas de *T. canis* secretam pelo menos 50 macromoléculas distintas, sendo que as maiores são as proteínas TES, designadas de acordo com o seu peso molecular. Os principais produtos TES são todos glicosados e o material proteico segregado contém 40% de hidratos de carbono, sendo o modo de glicosilação por N-acetilgalactosamina e galactose (Kennedy & Harnett, 2001: 231; Schnieder *et al.*, 2011). O gene da TES-26 é altamente expresso em infecções desencadeadas por estadios larvares, não tendo sido detectado em mRNA dos estadios adultos do parasita, indicando ser uma proteína de ligação funcional. O TES-32 (ou CTL-1) é o mais abundante produto proteico simples, fortemente marcado por iodação na superfície das larvas vivas, sendo ainda conhecido pela reactividade do anticorpo monoclonal que é expresso na matriz cuticular da larva do parasita (Kennedy & Harnett, 2001: 231-239). A lectina CTL-1 é muito semelhante à lectina dos mamíferos, responsável pela inflamação dos tecidos, o que permite à espécie *T. canis* interferir com o extravasamento de leucócitos em áreas infectadas (Maizels, 2013). A lectina TES-70 (CTL-4) é uma glicoproteína relativamente abundante, sendo que a TES-45 e TES-55 são duas glicoproteínas que também parecem ser lectinas. A TES-400 é uma molécula de elevado peso, não detectada na superfície larvar pelas técnicas convencionais de marcação, mas constituída por hidratos de carbono, ligações de lectina e com sensibilidade proteolítica (Kennedy & Harnett, 2001: 231-239).

O género *Toxocara* tem pelo menos cinco genes de mucinas distintos, MUC-1, MUC-2, MUC-3, MUC-4 e MUC-5, ricos em treonina e serina, diferindo apenas nos domínios de repetição. A análise do revestimento de superfície de *Toxocara* demonstrou que o seu principal constituinte é a TES-120, embora outras glicoproteínas, como a TES-32 e TES-70, estejam associadas à cutícula corporal (Kennedy & Harnett, 2001: 231-239).

4. Tratamento anti-helmíntico

4.1 Modo de Acção e Alvos Terapêuticos

Os anti-helmínticos interferem na produção de energia, na coordenação neuromuscular e na dinâmica microtubular, causando a destruição do parasita por inanição. Os helmintas obtêm energia através da fermentação anaeróbia dos hidratos de carbono, sendo a glicose o principal substrato para a produção de energia. Quando há diminuição da absorção de glicose pelo helminta, há uma redução nos níveis de adenosina trifosfato (ATP) e de glicogénio, resultando na morte do parasita. Para além disso, o bloqueio na produção de energia pode dever-se à inibição da enzima mitocondrial, fumarato-redutase, e da fosforilação oxidativa para síntese de ATP a partir de adenosina difosfato (ADP). O tratamento anti-helmíntico pode ainda provocar alterações nas funções celulares básicas do parasita, como o bloqueio na polimerização da tubulina, interferindo na dinâmica microtubular. A interferência na coordenação neuromuscular ocorre pela inibição da acção de neurotransmissores excitatórios (e.g. acetilcolina) ou inibitórios (e.g. ácido gama-aminobutírico - GABA), actuando como agonista de alta afinidade sobre os canais iónicos selectivos do cloro, estimulando os receptores pré-sinápticos da latrofilina ou agindo sobre os receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR), existentes apenas em nemátodes, o que resulta na parálise espástica e flácida do parasita (Spinosa *et al.*, 2011: 506-507).

Actualmente, os anti-helmínticos mais utilizados nos animais domésticos são compostos orgânicos sintéticos, onde se incluem (Spinosa *et al.*, 2011: 504-533): 1) os substitutos fenólicos (e.g. nitroscanato); 2) as salicilanilidas (e.g. niclosamida); 3) as pirimidinas (pirantel, morantel e oxantel); 4) os benzimidazóis que se dividem em quatro grupos, sendo eles, os bezimidazóis tiazólicos (tiabendazol, cambendazol), metilcarbamatos (e.g. albendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxibendazol, oxfendazol), halogenados (triclabendazol) e pró-benzimidazóis (e.g. febantel, netobimina); 5) os imidazotiazóis (levamisol, tetramisol); 6) as lactonas macrocíclicas, que se dividem em milbemicinas (milbemicina e moxidectina) e avermectinas (ivermectina, doramectina, eprinomectina e selamectina); 7) os ciclodepsipeptídeos (emodepside); 8) as pirazinoisoquinolonas (praziquantel); e 9) os derivados de aminoacetónitrila (monepantel).

Os estudos mais recentes envolvem estes últimos grupos de anti-helmínticos, nomeadamente as lactonas macrocíclicas e os ciclodepsipeptídeos, demonstrando grande eficácia no controlo de infecções pelo género *Toxocara*.

As resistências aos medicamentos são cada vez mais comuns, e devem-se principalmente aos usos em grande escala e às dosagens inadequadas, tornando os parasitas geneticamente resistentes aos anti-helmínticos. No entanto, ainda se conhece pouco sobre as resistências dos helmintas de cães aos medicamentos (Spinosa *et al.*, 2011: 505). Na tabela 1 são representados os mecanismos de acção dos anti-helmínticos bem como os respectivos mecanismos de resistência descritos.

A acção dos anti-helmínticos sobre os diferentes estadios do ciclo de vida do parasita é variável, conforme ilustrado na Tabela 2.

Estudos laboratoriais em ratos demonstram que o tiabendazol promove alguma inibição da migração larvar de *Toxocara* nos tecidos, embora não se tenham observado efeitos larvicidas (Othman, 2012). No entanto, a sua utilização no tratamento de toxocarose é desaconselhada, devido à sua elevada taxa de efeitos adversos (Magnaival *et al.*, 2005 *cit.* por Othman, 2012). Foi igualmente verificada uma redução de larvas totais com a utilização de mebendazol e um potente efeito larvicida por parte da substância activa albendazol (Othman, 2012). A incorporação de benzimidazóis carbamatos em lipossomas, no tratamento de *T. canis*, promoveu um efeito reservatório e uma maior eficácia do fármaco (Hrckova & Velebny, 2001 *cit.* por Othman, 2012). De forma idêntica, Horiuchi e col., 2005 citados por Othman, 2012, comprovaram uma maior eficácia de albendazol pela incorporação em lipossomas associados a polietileno glicol. Estudos mais recentes demonstraram a elevada eficácia de albendazol-PEG 600 em dispersões sólidas, no tratamento de infecções de *T. canis* em ratos, incluindo a prevenção total da migração das larvas para o cérebro. Assim sendo, observa-se uma grande utilização de albendazol no tratamento de infecções com *Toxocara* spp., possivelmente devido à segurança que demonstra apresentar nos animais (Othman, 2012).

Tabela 1: Mecanismo de Acção e de Resistência dos diversos grupos químicos no controlo das infecções por helmintas (adaptado de Spinoza *et al.*, 2011)

Família	Substância activa	Mecanismo de Acção	Mecanismos de Resistência
Organofosforados	Diclorvos; Triclorfon	Bloqueio da acção da acetilcolinesterase sobre a acetilcolina, evitando a hidrólise deste neurotransmissor → Paralisia Espástica	Descontinuado devido à sua elevada toxicidade
Substitutos Fenólicos	Nitroscanato	Desacopladores da fosforilação oxidativa → Inanição	---
Salicilánidas	ClosanteI; Niclosamida	Desacopladores da fosforilação oxidativa → Inanição	---
Primidinas	Morantel; Pirantel	Agonista colinérgico → Paralisia Espástica	Alterações no número ou na sensibilidade de receptores colinérgicos nos nemátodes resistentes
Benzimidazóis	Albendazoli; Fenbendazoli; Mebendazoli; Oxbendazoli; Oxfendazoli; Flubendazoli; Parbendazoli; Tiabendazoli; Triclabendazoli; Febantel	Bloqueio da polimerização da tubulina → Paralisia; Morte por Inanição e Ovícula	Mutação nos genes da tubulina- β , o que causa perda dos receptores de ligação aos benzimidazóis, influenciando a polimerização da tubulina- β
Imidazotiazóis	Levamisoli; Tetramisol	Agonista colinérgico → Paralisia Espástica	Alterações no número ou na sensibilidade de receptores colinérgicos nos nemátodes resistentes
Lactonas Macrocíclicas	Doramectina; Eprinomectina; Ivermectina; Selamectina; Milbemicina; Moxidectina	Agonista de alta afinidade sobre canais iónicos selectivos ao cloro → Paralisia Flácida	Alterações no receptor do canal de cloro e aumento da glicoproteína-P
Ciclopeptídeos	Emodepside	Estimula os receptores pré-sinápticos da latrofilina → Paralisia Flácida	---
Pirazinoisquinolonas	Praziquantel	Inibição da bomba Na^+/K^+ , levando ao aumento da permeabilidade da membrana aos cationes → Paralisia Flácida	---
Piperazina	Diethylcarbamazina; Piperazina	Potencialização do GABA → Paralisia Flácida	---

(GABA: ácido gama-aminobutírico)

Tabela 2: Acção de anti-helmínticos no género *Toxocara*, de acordo com a espécie e estadio de desenvolvimento do parasita

Substância activa	Espécie alvo	Resistências	Ciclo de Vida sobre o qual é eficaz	Referências Bibliográficas
Pirantel	<i>T. canis</i> e <i>T. cati</i>	<i>T. canis</i>	Adultos	Dryden & Ridley (1999) Taylor <i>et al.</i> (2007)
Fenbendazol	<i>T. canis</i> <i>T. cati</i>	---	Adultos; Formas Larvares Adultos	Dryden & Ridley (1999) Taylor <i>et al.</i> (2007)
Flubendazol	<i>T. canis</i>	---	Adultos	Hanser <i>et al.</i> (2003)
Mebendazol	<i>T. canis</i> e <i>T. cati</i>	---	Adultos	Taylor <i>et al.</i> (2007)
Oxfendazol	<i>T. canis</i>	---	Adultos	Hanser <i>et al.</i> (2003)
Milbemicina	<i>T. cati</i>	---	Adultos	Reinemeyer <i>et al.</i> (2005)
Ivermectina	<i>T. canis</i>	---	Adultos; Formas Larvares L4	Payne & Ridley (1999) Nolan & Lok (2012)
Eprinomectina	<i>T. canis</i>	---	Redução de ovos	Kozan <i>et al.</i> (2008)
Selamectina	<i>T. cati</i> <i>T. canis</i>	---	Adultos Adultos; Reduz excreção de ovos	Payne-Johnson <i>et al.</i> (2000) Reinemeyer <i>et al.</i> (2005) Taylor <i>et al.</i> (2007) Kozan <i>et al.</i> (2008)
Emodepside	<i>T. cati</i>	---	Adultos	Reinemeyer <i>et al.</i> (2005)
Piperazina	<i>T. cati</i>	---	Adultos	Reinemeyer <i>et al.</i> (2005) Taylor <i>et al.</i> (2007)
Imidaclopride	<i>T. canis</i>	<i>T. cati</i>	Adultos	Hellmann <i>et al.</i> (2003) Arther <i>et al.</i> (2005)

Segundo Taylor e col. (2007: 870-875), os adultos de *T. canis* são eliminados pela administração de anti-helmínticos, como as piperazinas, embora estas estejam a ser substituídas pelos benzimidazóis, sobretudo pelas substâncias activas fenbendazol e mebendazol. A associação de pirantel com avermectina e a selamectina também demonstraram ser eficazes. No entanto, não foi observada eficácia total no tratamento das formas larvares. Dryden e Ridley (1999) demonstraram uma maior eficácia do fenbendazol na eliminação de ovos de *T. canis*, comparativamente ao pamoato de pirantel, o que poderá ser justificado pela resistência do pamoato de pirantel, ou pela eficácia do fenbendazol em estadios imaturos e adultos de *T. canis*. Taylor e col. (2007: 876-878), reportaram a eficácia de tratamento com fenbendazol, mebendazol, piperazina e pirantel contra adultos de *T. cati*, enquanto contra estadios larvares os benzimidazóis demonstraram ter maior eficácia. Também Reinemeyer e col. (2005) referem a eficácia de piperazina, milbemicina, selamectina e a combinação de pamoato de pirantel com praziquantel no tratamento de adultos de *T. cati*.

De facto, as combinações de anti-helmínticos visam aumentar ou complementar as respectivas actividades individuais contra os helmintas, através da ampliação do seu espectro de acção, de modo a reduzir potenciais resistências. A combinação de oxfendazol com parbendazol resulta numa maior acção do oxfendazol sobre os nemátodes resistentes aos benzimidazóis, devido à redução da biotransformação hepática e da secreção biliar do medicamento, aumentando assim a sua transferência para o tracto gastrointestinal (Spinosa *et al.*, 2011: 507). Em cães e gatos, um tratamento único, com a combinação de oxibendazol 3 % com niclosamida 24 % (15 mg/kg de oxibendazol), reduziu a excreção fecal de ovos de *Toxocara* entre 94,6 % a 100 %, enquanto a mesma combinação, com tratamentos múltiplos, de três dias consecutivos, reduziu entre 91 % a 98 % (Overgaauw & Boersema, 1998). A combinação de oxantel (20 mg/kg), pirantel (5 mg/kg) e praziquantel (5 mg/kg) em animais infectados com *T. canis*, determinou uma eficácia de cerca de 99 % na redução de ovos de *Toxocara*, embora tenham sido registadas algumas falhas em animais jovens (dois meses) e em cães com diarreia, o que poderá indicar a falta de acção do pirantel e oxantel nas migrações larvares, mostrando a sua ineficácia perante estadios imaturos (Grandemange *et al.*, 2007). O trabalho de Miró e col. (2007) descreve a avaliação da eficácia de diversos anti-helmínticos, especificamente mebendazol 22 mg/kg (Telmín®), fenbendazol 50 mg/kg (Panacur®) e a combinação de febantel 15 mg/kg, pirantel 5 mg/kg e praziquantel 5 mg/kg (Drontal Plus®), em diferentes dosagens, contra parasitas intestinais em cães. Neste trabalho, verificou-se uma eficácia na eliminação de *T. canis* de 97 a 100 %, com uma dose única de praziquantel 5 mg/kg (Drontal Plus®), enquanto a administração, durante três dias consecutivos, de mebendazol, permitiu a eficácia de 100 % e de fenbendazol de 80 a 100 %.

É de realçar que a selamectina está indicada no tratamento de infecções de *Toxocara* spp. em animais a partir das seis semanas de idade, sendo que em cachorros, com oito a doze semanas, reduz mais de 98 % de adultos intestinais de *T. canis*, e em cadelas gestantes e lactantes reduz a infecção dos cachorros até 98,2 %. A administração desta avermectina

previne assim as infecções dos cachorros ao nascimento e controla a contaminação ambiental, uma vez que reduz a excreção de ovos em 99,7 % (Payne-Johnson *et al.*, 2000; Kozan *et al.*, 2008; Nolan & Lok, 2012). De facto, Nolan e Lok (2012) defendem que as lactonas macrocíclicas têm uma grande importância na prevenção de *Toxocara* spp., impedindo a transmissão vertical. Com três administrações mensais de ivermectina em cadelas gestantes, Payne e Ridley (1999) reportaram uma redução de 90 % de adultos de *T. canis* em cachorros e 99,8 % de eliminação de ovos no ambiente. Com uma dose extra, no décimo dia pós-parto, observou-se uma redução de 100 % de adultos e de ovos fecais. Os autores referem ainda que a ivermectina usada em forma "extra-label" (relativamente à espécie alvo de parasitas e à espécie animal) é igualmente eficaz na eliminação de estádios L4 e adultos de *T. canis* (Payne & Ridley, 1999), salvaguardando as raças sensíveis à ivermectina, como por exemplo Collie (Nolan & Lok, 2012). Também Kozan e col. (2008) demonstraram que a eprinomectina, administrada por via oral, reduz a contagem fecal de ovos de *T. canis* em 100 %. Krämer e col. (2006) demonstraram que o tratamento tópico com moxidectina garante uma prevenção de 100 % relativamente a infecções pré-natais e lactacionais de *T. canis* em cachorros, demonstrando ainda uma eficácia superior comparativamente com a ivermectina e doramectina.

Uma combinação de imidaclopride 10 % e moxidectina 2,5 %, administrada por via tópica em cães, demonstrou uma taxa de redução de ovos de *T. canis* de 98,81 % (Hellmann *et al.*, 2003). Também em gatos, a associação de imidaclopride 10 % com moxidectina 1 %, com administração por via tópica, apresentou uma eliminação de ovos de *T. cati* de 99,99 % (Hellmann *et al.*, 2003), uma eficácia de 97 % a 100 % para o estadio L4 e 91 % de eficácia para adultos imaturos (Samson-Himmelstjerna *et al.*, 2003). Contudo, existem também tratamentos orais bastante eficazes, tais como a associação de praziquantel 50 mg, embonato de pirantel 114 mg e febantel 150 mg em cães, onde a redução de ovos é 99,66 %, e a combinação de praziquantel 20 mg com embonato de pirantel 230 mg em gatos, com uma redução de ovos de 99,96 % (Hellmann *et al.*, 2003).

Segundo Wolken e col. (2009), a combinação de emodepside 3 mg/kg e praziquantel 12 mg/kg no tratamento de *T. cati* durante a gestação e em gatinhos de 4 semanas, é bem tolerada. Esta combinação tem uma eficácia contra estádios L3 de 96,8 %, de 99,4 % para L4 e de 100 % para adultos maturos e imaturos de *T. cati* (Reinemeyer *et al.*, 2005; Wolken *et al.*, 2009). Relativamente a *T. canis*, Altreuther e col. (2009a) demonstraram elevadas taxas de eficácia da associação, emodepside 1 mg/kg com praziquantel 5 mg/kg - (Profender®), relativamente a parasitas adultos (99 %), para estádios imaturos (L5; 92 %), estádios L4 (98 %) e estádios L3 (94 %). Segundo este estudo, a taxa de eficácia desta associação (emodepside 1 mg/kg + praziquantel 5 mg/kg), em *T. canis*, foi ligeiramente superior (99,9 %) à eficácia da associação milbemicina oxima 0,5 mg/kg e praziquantel 5 mg/kg, que apresentou uma taxa de 99,8 % (Altreuther e col., 2009b). Wolken e col. (2012) apresentaram um estudo comparativo de eficácia de duas combinações de anti-helmínticos (comprimidos de milbemicina 2 mg/kg com praziquantel 5 mg/kg - Milbemax®, e a formulação tópica de emodepside 3 mg/kg com

praziquantel 12 mg/kg - Profender®) relativamente ao estadio L3 de *T. cati*. Os autores concluíram que a combinação emodepside e praziquantel apresenta uma eficácia de 98,5 %. Relativamente à associação milbemicina-oxima e praziquantel, não foi verificada a sua ação contra formas larvares L3. Considerando que apenas 5 a 10 % da dose administrada por via oral é absorvida, sendo a restante excretada nas fezes, os baixos níveis de fármaco resultantes e a desfavorável distribuição tecidual poderão justificar a falta de ação sobre os estadios larvares do parasita *T. cati* (Wolken *et al.*, 2012). A combinação com o nome comercial de Procox® (emodepside 0,45 mg/kg com toltrazuril 9 mg/kg), que pode ser administrada em animais a partir das 2 semanas, demonstra uma eficácia de 100 % relativamente a parasitas adultos, 94,7 % para adultos imaturos e 99,3 % para L4 (Schimmel *et al.*, 2011). Relativamente à combinação emodepside com toltrazuril, a dose mais eficaz para o controlo da infecção por *T. cati* foi 0,25 mg/kg de emodepside (Petry *et al.*, 2011).

A combinação de milbemicina-oxima (0,75-1 mg/kg) e spinosad apresentou uma taxa de eficácia no tratamento de parasitas adultos imaturos de *T. canis* de 96,15 % e resultados inconclusivos relativamente às formas larvares L4 (Bowman *et al.*, 2014). Recentemente, Hayes e col. (2015) registaram uma eficácia na eliminação de ovos de *T. canis* de 94,3 % relativamente à combinação de spinosad (45-70 mg/kg) com milbemicina oxima (0,75-1,17 mg/kg), para além de alguns efeitos adversos, tais como diarreia e dermatite.

Também no caso de infecções por *T. canis*, Rinaldi e col. (2015) registaram eficácias no tratamento, com diferentes associações, conforme segue: milbemicina-oxima 0,5 mg/kg com praziquantel 5 mg/kg (Milbemax®; 100 %); embonato de pirantel 14,4 mg/kg, febantel 15 mg/kg e praziquantel 5 mg/kg (Drontal Plus Flavour®; 97,1-100 %); pamoato de pirantel 5 mg/kg, pamoato de oxantel 54 mg/kg e praziquantel 5 mg/kg (Nemex® POP; 95,7-100 %). Para além de ter revelado uma eficácia superior no controlo da infecção por *T. canis*, a combinação milbemicina-oxima (0,5 mg/kg) com praziquantel (5 mg/kg) é segura nos animais, inclusivamente em animais gestantes e lactantes, e apresenta uma fácil administração. Quanto à combinação embonato de pirantel (14,4 mg/kg), febantel (15 mg/kg) e praziquantel (5 mg/kg) não existem estudos sobre a sua segurança na gestação, não sendo, portanto, aconselhadas administrações nos primeiros dois terços da gestação (Rinaldi *et al.*, 2015).

Eficácias elevadas foram igualmente registadas por Knaus e col. (2014), no caso de uma recente combinação de fármacos, nomeadamente fipronil 10 mg/kg, (S)-metoprene 12 mg/kg, eprinomectina 0,5 mg/kg e praziquantel 10 mg/kg, relativamente à redução de ovos de *T. cati* (99,9 %), eliminação dos adultos (100 %) e de estadios larvares, como L3 e migração para L4 (100 %).

Na tabela 3 encontram-se resumidas as combinações de fármacos e a respectiva ação sobre as espécies e estadio do ciclo de vida do género *Toxocara*.

Tabela 3: Ação de diversas combinações de fármacos no tratamento de infecções por *Toxocara* spp., consoante a espécie e o ciclo de vida do parasita

Combinação de fármacos	Via de Administração	Duração do Tratamento	Espécie alvo	Ciclo de vida sobre o qual é eficaz	Referências Bibliográficas
Oxibendazol 3 % + Niclosamida 21 %	Oral	1 x	<i>T. canis</i>	----	Overgaauw & Boersema (1998)
Praziquantel 20 mg/kg + Pirantel-embonato 230 mg/kg	Oral	1 x	<i>T. cati</i>	Redução de ovos	Hellmann et al. (2003)
Oxantel 20 mg/kg + Pirantel 5 mg/kg + Praziquantel 5 mg/kg	Oral	1 x	<i>T. canis</i>	Redução de ovos	Grandemange et al. (2007)
Praziquantel 50 mg/kg + Pirantel-embonato 114 mg/kg + Febantel 150 mg/kg	Oral	1 x	<i>T. canis</i>	Redução de ovos	Hellmann et al. (2003)
Pirantel + Avermectina	---	---	<i>T. canis</i>	Adultos	Taylor et al. (2007)
Emodepside 3 mg/kg + Praziquantel 12 mg/kg	Tópica	1 x	<i>T. cati</i>	Formas Larvares e Adultos	Reinemeyer et al. (2005) Wolken et al. (2009)
Emodepside 1 mg/kg + Praziquantel 5 mg/kg	Oral	1 x	<i>T. canis</i>	Formas Larvares e Adultos	Altreuther et al. (2009a)
Imidaclopramide 10 % + Moxidectina 2,5 %	Tópica	1 x	<i>T. canis</i>	Redução de ovos	Hellmann et al. (2003)
Imidaclopramide 10 % + Moxidectina 1 %	Tópica	1 x	<i>T. cati</i>	Redução de ovos; Formas larvares L4 e Adultos imaturos	Hellmann et al. (2003) Samson-Himmelsjerna et al. (2003)
Emodepside 0, 45 mg/kg + Toltrazuril 9 mg/kg	Oral	1 x	<i>T. canis</i>	Formas Larvares e Adultos	Schimmel et al. (2011)
Fipronil 10 mg/kg + (S)-metoprene 12 mg/kg + Eprinomectina 0,5 mg/kg + Praziquantel 10 mg/kg	Tópica	1 x	<i>T. cati</i>	Redução de ovos; Adultos e Formas Larvares L3	Kraus et al. (2014)
Milbemicina-oxima 0, 75 - 1 mg/kg + Spinosad 45 - 70 mg/kg	Oral	1 x	<i>T. canis</i>	Adultos Imaturos; Adultos	Bowman et al. (2014) Hayes et al. (2015)

4.2 Novas Terapêuticas

A conjugação de imunomoduladores e anti-helmínticos tem sido registada com sucesso, como é o caso da associação de glucanato ("glucan") com benzimidazóis, que melhora os efeitos terapêuticos na experimentação animal (Hrckova & Velebny, 2001 *cit.* por Othman, 2012).

A terapia alternativa é uma opção cada vez mais testada para o tratamento de doenças parasitárias, devido ao desenvolvimento de resistências aos anti-parasitários (Yildiz *et al.*, 2011). Num estudo de Reis e col. (2010) foi avaliado o potencial de actividade, *in vivo* e *in vitro*, de alguns produtos naturais nas larvas de *Toxocara* spp. Os autores observaram uma redução da inflamação tecidular no fígado e pulmões com o extracto de hexano a partir de *Chenopodium ambrosioides*. Musa (2011) *cit.* por Othman (2012), observou que *Nigella sativa*, de forma individual ou em combinação com albendazol, reduz o grau de inflamação e de necrose dos tecidos, reduz a contagem eosinofílica, e tem ainda um impacto positivo nas funções hepáticas. Extractos da planta *Artemisia absinthium*, também conhecida como absinto, têm sido utilizados como anti-helmínticos, antissépticos, anti-espasmódicos e ainda como sedativos (Yildiz *et al.*, 2011). Em infecções de gatos por *T. cati*, o absinto parece reduzir a excreção fecal de ovos e ainda manter a função renal e hepática em valores fisiológicos. No entanto, o extracto de *A. absinthium* não parece inibir o desenvolvimento larvar nos ovos, em estudos *in vitro* (Yildiz *et al.*, 2011).

Othman (2012) citou Avila (2012), que demonstrou a possibilidade de usar probióticos como terapêutica da toxocarose através do uso de *Saccharomyces boulardii*, que apresentou capacidade de redução da intensidade de infecção por *Toxocara*, em ratinhos.

Para além destas novas terapêuticas, será também interessante desenvolverem-se estudos, que relacionem a eficácia dos diversos anti-helmínticos disponíveis para o tratamento de infecções por *Toxocara* spp., com as características fisiológicas do parasita, nomeadamente a sua estrutura de revestimento, na qual se incluem moléculas que são responsáveis pela evasão do parasita ao sistema imunitário do hospedeiro.

5. Protocolo de Desparasitação

Os protocolos de desparasitação variam de veterinário para veterinário. Num estudo realizado por Stull e col (2007), a maioria dos veterinários (94,5 %) recomenda uma desparasitação profilática em cachorros, pelo menos uma vez, entre a primeira e a décima-sexta semana de idade (aproximadamente às seis semanas), sendo a frequência de desparasitação nas primeiras 16 semanas de, aproximadamente, três tratamentos. Outra sugestão de protocolo é uma desparasitação antes das três semanas, e mais três desparasitações antes das 16 semanas. De forma similar, a maioria dos veterinários (93,4 %) em gatos jovens, sugerem uma desparasitação profilática às seis semanas, e mais três desparasitações antes das 16

semanas. Outros (48,3 %) sugerem que a primeira desparasitação deverá ser antes das seis semanas, para além das três desparasitações até às 16 semanas. Em animais jovens, dos cinco aos doze meses, recomenda-se a desparasitação profilática até aos oito meses, com frequência de um a oito tratamentos; quanto aos adultos (12 meses) poderá fazer-se dois tratamentos anuais. A maioria dos veterinários concorda que as fêmeas gestantes também deverão ser desparasitadas (Stull *et al.*, 2007). O fenbendazol, a moxidectina e as avermectinas, são usados para prevenir a transmissão vertical durante a gestação e a lactação, contudo não são eficazes nas larvas enquistadas resultantes da migração somática (Macpherson, 2013).

O tratamento com anti-helmínticos deve ser iniciado antes das três semanas de idade, devido ao curto período de pré-patência na infecção vertical dos cachorros. Como a transmissão lactogénica ocorre até às cinco semanas pós-parto, são necessários mais tratamentos. Os adultos imaturos que atingem o intestino necessitam de cerca de duas semanas para atingirem o estadió de adultos, começando de imediato a excretar ovos. Também a cadela deve ser desparasitada aquando das crias, por um período de dois a três meses, devido às re-infecções que ocorrem durante o período de lactação. A infecção pré-natal pode ser reduzida através de tratamentos diários com fenbendazol (25 mg/kg) às cadelas gestantes a partir do 40º dia de gestação, até ao segundo dia pós-parto, sendo no entanto um tratamento muito dispendioso. Uma alternativa é o uso de lactonas macrocíclicas, com apenas uma administração por volta dos 50-55 dias de gestação, ou com duas administrações no 55º dia de gestação e no quinto dia pós-parto (Epe, 2009).

O período de pré-patência de *T. canis* varia de duas a quatro semanas, dependendo do modo de infecção. Se os cachorros forem infectados *in útero*, excretam ovos entre as duas semanas e meia e as três semanas de idade. Se a infecção for adquirida após o nascimento, os ovos são excretados para o ambiente por volta das quatro semanas. Já se for através da ingestão de HP, os adultos desenvolvem-se em duas semanas. Relativamente ao parasita *T. cati*, o período pré-patente é de aproximadamente oito semanas (CAPC, 2012).

Com base nas premissas descritas anteriormente, descreve-se, na tabela 4, um esquema de um possível protocolo, que deverá ser aplicado para desparasitação de cães e gatos, de acordo com a idade e o estado fisiológico.

Tabela 4: Esquema de desparasitação proposto para infecções por *Toxocara* spp., em cães e gatos, de acordo com a idade e estado fisiológico

	Após o nascimento	Fêmea Gestante/Lactante	Referências Bibliográficas
<i>Toxocara canis</i>	<p><u>4, 6 e 8 semanas:</u> Fenbendazol 50 mg/kg (oral)</p> <p><u>3, 4 e 5 meses:</u> Selamectina 6 mg/kg (tópico)</p> <p><u>6 meses e 1 ano:</u> Emodepside 1 mg/kg + Praziquantel 5 mg/kg (oral)</p> <p><u>Tri-anual:</u> Emodepside 1 mg/kg + Praziquantel 5 mg/kg (oral)</p>	<p><u>Dia 0, 30 e 60 da Gestação:</u> Ivermectina 300 µg/kg (tópico)</p> <p><u>10º Dia Pós-parto:</u> Ivermectina 300 µg/kg (tópico)</p> <p>Ou</p> <p><u>Dia 40 e 55 da Gestação:</u> Moxidectina 1 mg/kg (tópico)</p> <p><u>2ª Semana Pós-parto:</u> Emodepside 1 mg/kg + Praziquantel 5 mg/kg (oral)</p> <p><u>Tri-anual:</u> Emodepside 1 mg/kg + Praziquantel 5 mg/kg (oral)</p>	<p>Overgaauw & Boersema (1998)</p> <p>Dryden & Ridley (1999)</p> <p>Payne & Ridley (1999)</p> <p>Payne-Johnson <i>et al.</i> (2000)</p> <p>Krämer <i>et al.</i> (2006)</p> <p>Taylor <i>et al.</i> (2007)</p> <p>Kozan <i>et al.</i> (2008)</p> <p>Epe (2009)</p> <p>Altreuther <i>et al.</i> (2009a)</p> <p>Nolan & Lok (2012)</p> <p>Macpherson (2013)</p>
<i>Toxocara cati</i>	<p><u>7 e 9 semanas:</u> Emodepside 3 mg/kg + Praziquantel 12 mg/kg (tópico)</p> <p><u>3, 4 e 5 meses:</u> Emodepside 3 mg/kg + Praziquantel 12 mg/kg (tópico)</p> <p><u>6 meses:</u> Imidaclopride 10 % + Moxidectina 1 % (tópico)</p> <p><u>1 ano:</u> Fipronil 10 mg/kg + (S)-metoprene 12 mg/kg + Eprinomectina 0,5 mg/kg + Praziquantel 10 mg/kg (tópico)</p> <p><u>Tri-anual:</u> Fipronil 10 mg/kg + (S)-metoprene 12 mg/kg + Eprinomectina 0,5 mg/kg + Praziquantel 10 mg/kg (tópico)</p>	<p><u>Dia 50 e 65 da Gestação:</u> Emodepside 3 mg/kg + Praziquantel 12 mg/kg (tópico)</p> <p><u>3ª Semana Pós-parto:</u> Emodepside 3 mg/kg + Praziquantel 12 mg/kg (tópico)</p> <p><u>Tri-anual:</u> Fipronil 10 mg/kg+ (S)-metoprene 12 mg/kg+ Eprinomectina 0,5 mg/kg + Praziquantel 10 mg/kg (tópico)</p>	<p>Hellman <i>et al.</i> (2003)</p> <p>Samson-Himmelstjerna <i>et al.</i> (2003)</p> <p>Reinemeyer <i>et al.</i> (2005)</p> <p>Wolken <i>et al.</i> (2009)</p> <p>CAPC (2012)</p> <p>Macpherson (2013)</p> <p>Knaus <i>et al.</i> (2014)</p>

6. Medidas de Controlo

Uma vez que os ovos de *Toxocara* spp. são muito resistentes no meio ambiente, é de grande importância controlar estes parasitas, de forma a prevenir o risco de infecções humanas, uma vez que se trata de uma zoonose, e reduzir a infecção nos animais domésticos (Epe, 2009). Para conseguir controlar esta infecção é necessário manter condições de higiene e sensibilizar a população em geral para a importância da recolha das fezes dos animais dos parques e zonas públicas (Epe, 2009; Deplazes *et al.*, 2011; Overgaauw & Knapen, 2013). Algumas formas de diminuir a contaminação são: eliminar as fezes dos animais dos solos e dos pavimentos (Deplazes *et al.*, 2011; Overgaauw *et al.*, 2013); eliminar infecções patententes nos cães e gatos, através do tratamento com anti-helmínticos, utilizando medidas curativas mas também profiláticas, especialmente em animais jovens e fêmeas gestantes (Epe, 2009; Deplazes *et al.*, 2013); efectuar exames às fezes dos animais, sendo que no primeiro ano devem fazer-se dois a quatro exames, e mais tarde um ou dois exames anuais, associando tratamentos se necessário (CAPC, 2015); tentar diminuir o número de animais errantes; impedir o acesso dos animais a locais públicos, nomeadamente a parques nos quais as crianças tenham acesso; alimentar os animais com comida cozinhada ou enlatada/embalada; cozinhar e lavar os legumes antes da ingestão; e lavar adequadamente as mãos após contactar com fezes dos animais (Epe, 2009; CAPC, 2015).

Adicionalmente é importante fazer uma boa desinfecção em clínicas veterinárias, laboratórios e mesmo na habitação. Foi demonstrada alguma eficácia na inibição da embriogénese dos ovos de *T. canis* nomeadamente pelo etanol e o hipoclorito de sódio (Verocai *et al.*, 2010).

Referências Bibliográficas

Arther R.G., Charles S., Ciszewski D.K., Davis W.L., Settje T.S. (2005) Imidacloprid/moxidectin topical solution for the prevention of heartworm disease and the treatment and control of flea and intestinal nematodes of cats, *Veterinary Parasitology* 133: 219-225

Altreuther G., Schimmel A., Schroeder I., Bach T., Charles S., Kok D.J., Kraemer F., Wolken S., Young D., Krieger K.J. (2009a) Efficacy of Emodepside plus Praziquantel Tablets (Profender® Tablets for Dogs) against Mature and Immature Infections with *Toxocara canis* and *Toxascaris leonina* in Dogs, *Parasitology Research* 105: S1-S8

Altreuther G., Radeloff I., LeSueur C., Schimmel A., Krieger K.J. (2009b) Field Evaluation of the Efficacy and Safety of Emodepside plus Praziquantel Tablets (Profender® Tablets for Dogs) against Naturally Acquired Nematode and Cestode Infection in Dogs, *Parasitology Research* 105: S23-S29

Bowman D.D., Reinemeyer C.R., Wiseman S., Snyder D.E. (2014) Efficacy of milbemycin oxime in combination with spinosad in the treatment of larval and immature adult stages of *Ancylostoma caninum* and *Toxocara canis* in experimentally infected dogs, *Veterinary Parasitology* 205: 134-139

Cordero del Campillo M., Vázquez F.A.R., Fernández A.R.M., Acedo C.S., Rodríguez S.H., López-Cozar I.N., Baños P.D., Romero H.Q., Varela M.C. (1999) *Parasitología Veterinaria* 1ª ed., Madrid, España: McGraw - Hill Interamericana, pp. 636-642

CAPC (Companion Animal Parasite Council) - Current Advice on Parasite Control: Intestinal Parasites - Ascarid (Also Roundworm, Also *Toxocara*), Julho 2012, Disponível em <http://www.capcvet.org/capc-recommendations/ascarid-roundworm/>, Acedido em 03-04-15

CAPC (Companion Animal Parasite Council) - Marcus E., Marcus L.C.; Who is Uniquely Susceptible to Parasites Transmitted by Dogs and Cats, 2015, Disponível em <http://www.capcvet.org/expert-articles/who-is-uniquely-susceptible-to-parasites-transmitted-by-dogs-and-cats/>, Acedido em 03-04-15

Deplazes P., Knapen F.V., Schweiger A., Overgaaauw P.A.M. (2011) Role of pet dogs and cats in the transmission of helminthic zoonoses in Europe, with a focus on echinococcosis and toxocarosis, *Veterinary Parasitology* 182: 41-53

Dhaliwal B.B.S., Juyal P.D. (2013) *Parasitic Zoonoses*, New Delhi, Springer India, pp. 110-112

Dryden M.W., Ridley R.K. (1999) Efficacy of fenbendazole granules and pyrantel pamoate suspension against *Toxocara canis* in greyhounds housed in contaminated runs, *Veterinary Parasitology* 82: 311-315

Epe C. (2009) Intestinal Nematodes: Biology and Control, *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 39: 1091-1107

Grandemange E., Claerebout E., Genchi C., Franc M. (2007) Field evaluation of the efficacy and safety of a combination of oxantel/pyrantel/praziquantel in the treatment of naturally acquired gastrointestinal nematode and/or cestode infestations in dogs in Europe, *Veterinary Parasitology* 145: 94-99

Hanser E., Mehlhorn H., Hoeben D., Vlaminck K. (2003) In vitro studies on the effects of flubendazole against *Toxocara canis* and *Ascaris suum*, *Parasitology Research* 89: 63-74

Hayes B., Schnitzler B., Wiseman S., Snyder D.E. (2015) Field evaluation of the efficacy and safety of a combination of spinosad and milbemycin oxime in the treatment and prevention of naturally acquired flea infestations and treatment of intestinal nematode infections in dogs in Europe, *Veterinary Parasitology* 207: 99-106

Hellmann K., Knoppe T., Radeloff I., Heine J. (2003) The Anthelmintic Efficacy and the Safety of a Combination of Imidacloprid and Moxidectin Spot-on in Cats and Dogs under Field Conditions in Europe, *Parasitology Research* 90: S142-S143

Kennedy M.W., Harnett W. (2001) Parasitic Nematodes: Molecular Biology, Biochemistry and Immunology, New York, USA: CAB International, 167-242

Knaus M., Baker C.F., Reinemeyer C.R., Chester S.T., Rosentel J., Rehbein S. (2014) Efficacy of a novel topical combination of fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel against adult and larval stages of *Toxocara cati* in cats, *Veterinary Parasitology* 202: 34-39

Kozan E., Sevimli F.K., Birdane F.M., Adanir R. (2008) Efficacy of eprinomectin against *Toxocara canis* in dogs, *Parasitology Research* 102: 397-400

Krämer F., Hammerstein R., Stoye M., Epe C. (2006) Investigations into the Prevention of Prenatal and Lactogenic *Toxocara canis* Infections in Puppies by Application of Moxidectin to the Pregnant Dog, *Journal of Veterinary Medicine series B* 53: 218-223

Macpherson C.N.L. (2013) The epidemiology and public health importance of toxocariasis: A zoonosis of global importance, *International Journal for Parasitology* 43: 999-1008

Maizels R.M. (2013) *Toxocara canis*: Molecular basis of immune recognition and evasion, *Veterinary Parasitology* 193: 365-374

McTier T.L., Shanks D.J., Wren J.A., Six R.H., Bowman D.D., McCall J.W., Pengo G., Genchi C., Smothers C.D., Rowan T.G., Jernigan A.D. (2000a) Efficacy of selamectin against

experimentally induced and naturally acquired infections of *Toxocara cati* and *Ancylostoma tubaeforme* in cats, *Veterinary Parasitology* 91: 311-319

McTier T.L., Siedek E.M., Clemence R.G., Wren J.A., Bowman D.D., Hellmann K., Holbert M.S., Murphy M.G., Young D.R., Cruthers L.R., Smith D.G., Shanks D.J., Rowan T.G., Jernigan A.D. (2000b) Efficacy of selamectin against experimentally induced and naturally acquired ascarid (*Toxocara canis* and *Toxascaris leonina*) infections in dogs, *Veterinary Parasitology* 91: 333-345

Miró G., Mateo M., Montoya A., Vela E., Calonge R. (2007) Survey of intestinal parasites in stray dogs in the Madrid area and comparison of the efficacy of three anthelmintics in naturally infected dogs, *Parasitology Research* 100: 317-320

Nolan T.J., Lok J.B. (2012) Macrocyclic Lactones in the Treatment and Control of Parasitism in Small Companion Animals, *Current Pharmaceutical Biotechnology* 13: 1078-1094

Othman A.A. (2012) Therapeutic battle against larval toxocariasis: Are we still far behind?, *Acta Tropica* 124: 171-178

Overgaauw P.A.M., Boersema J.H. (1998) Anthelmintic efficacy of oxbendazole against some important nematodes in dogs and cats, *Veterinary Quarterly* 20:2, 69-72

Overgaauw P.A.M., Knapen F.V. (2013) Veterinary and public health aspects of *Toxocara* spp, *Veterinary Parasitology* 193: 398-403

Payne P.A., Ridley R.K. (1999) Strategic use of ivermectin during pregnancy to control *Toxocara canis* in greyhound puppies, *Veterinary Parasitology* 85: 305-312

Payne-Johnson M., Maitland T.P., Sherington J., Shanks D.J., Clements P.J.M., Murphy M.G., McLoughlin A., Jernigan A.D., Rowan T.G. (2000) Efficacy of selamectin administered topically to pregnant and lactating female dogs in the treatment and prevention of adult roundworm (*Toxocara canis*) infections and flea (*Ctenocephalides felis felis*) infestations in the dams and their pups, *Veterinary Parasitology* 91: 347-358

Petry G., Kruehwagen E., Bach T., Gasda N., Krieger K.J. (2011) Efficacy of Procox® Oral Suspension for Dogs (0.1% Emodepside and 2% Toltrazuril) against Experimental Nematode (*Toxocara cati* and *Ancylostoma tubaeforme*) Infections in Cats, *Parasitology Research* 109: S37-S43

Rehbein S., Capári B., Duscher G., Keidane D., Kirkova Z., Petkevičius S., Rapti D., Wagner A., Wagner T., Chester S.T., Rosentel J., Tielemans E., Visser M., Winter R., Kley K., Knaus M. (2014) Efficacy against nematode and cestode infections and safety of a novel topical fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel combination product in domestic cats under field conditions in Europe, *Veterinary Parasitology* 202: 10-17

- Reinemeyer C.R., Charles S.D., Buch J., Settje T., Altreuther G., Cruthers L., McCall J.W., Young D.R., Epe C. (2005) Evaluation of the efficacy of emodepside plus praziquantel topical solution against ascarid infections (*Toxocara cati* or *Toxascaris leonina*) in cats, *Parasitology Research* 97: S41-S50
- Reis M., Trinca A., Ferreira M.J.U., Monsalve-Puello A.R., Grácio M.A.A. (2010) *Toxocara canis*: Potential activity of natural products against second-stage larvae *in vitro* and *in vivo*, *Experimental Parasitology* 126: 191-197
- Rinaldi L., Pennacchio S., Musella V., Maurelli M.P., La Torre F., Cringoli G. (2015) Helminth control in kennels: is the combination of milbemycin oxime and praziquantel a right choice?, *Parasites & Vectors* 8: 30
- Samson-Himmelstjerna G.V., Epe C., Schimmel A., Heine J. (2003) Larvicidal and Persistent Efficacy of an Imidacloprid and Moxidectin Topical Formulation against Endoparasites in Cats and Dogs, *Parasitology Research* 90: S114-S115
- Schimmel A., Schroeder I., Altreuther G., Settje T., Charles S., Wolken S., Kok D.J., Ketzis J., Young D., Hutchens D., Krieger K.J. (2011) Efficacy of Emodepside plus Toltrazuril (Procox® Oral Suspension for Dogs) against *Toxocara canis*, *Uncinaria stenocephala* and *Ancylostoma caninum* in Dogs, *Parasitology Research* 109: S1-S8
- Schnieder T., Laabs E.M., Welz C. (2011) Larval development of *Toxocara canis* in dogs, *Veterinary Parasitology* 175: 193-206
- Spinosa H.S., Górnica S.L., Bernardi M.M. (2011) Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária, 5ª ed., Rio de Janeiro, Brasil: Editora Guanabara Koogan, pp.501-533 (Capítulo 12)
- Stull J.W., Carr A.P, Chomel B.B., Berghaus R.D., Hird D.W. (2007) Small animal deworming protocols, client education and veterinarian perception of zoonotic parasites in western Canada, *Canadian Veterinary Journal* 48:269-276
- Taylor M.A., Coop R.L., Wall R.L.(2007) *Veterinary Parasitology*, 3ªed., Oxford, UK: Blackwell Publishing: pp.47-48; 870-878; 1749
- Tizard I.R., Ph.D., B.Sc., B.V.M.S. (2002) *Inmunología Veterinaria*, 6ª ed.: McGraw-Hill Interamericana, pp.309-316 (Capítulo 24)
- Urquhart G.M, Armour J., Duncan J.L., Dunn A.M., Jennings F.W. (1996) *Veterinary Parasitology*, 2ªed. edition: Blackwell Science, pp:69

Verocai G.G., Tavares P.V., Ribeiro F.A., Correia T.R., Scott F.B. (2010) Effects of Disinfectants on *Toxocara canis* Embryogenesis and Larval Establishment in Mice Tissues, *Zoonoses Public Health* 57: 213-216

Wolken S., Schaper R., Mencke N., Kraemer F., Schnieder T. (2009) Treatment and Prevention of Vertical Transmission of *Toxocara cati* in Cats with an Emodepside/Praziquantel Spot-on Formulation, *Parasitology Research* 105: S75-S81

Wolken S., Böhm C., Schaper R., Schnieder T. (2012) Treatment of third-stage larvae of *Toxocara cati* with milbemycin oxime plus praziquantel tablets and emodepside plus praziquantel spot-on formulation in experimentally infected cats, *Parasitology Research* 111: 2123-2127

Yildiz K., Başalan M., Duru O., Gökpınar S. (2011) Antiparasitic Efficiency of *Artemisia absinthium* on *Toxocara cati* in Naturally Infected Cats, *Türkiye Parazitoloj Derg* 35: 10-4