



Ministério da Educação
Universidade Federal do Rio Grande
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde



**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO POR *Toxocara canis* EM CAMUNDONGOS OBESOS
*ob/LEP***

Victória Pires Panassolo

Rio Grande, 2022



Ministério da Educação Universidade
Federal do Rio Grande
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde



**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO POR *Toxocara canis* EM CAMUNDONGOS OBESOS
*ob/LEP***

Victória Pires Panassolo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos James Scaini

Rio Grande, 2022

Victória Pires Panassolo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO POR *Toxocara canis* EM CAMUNDONGOS
OBESOS *ob/LEP***

Banca Examinadora

Profa. Dra. Micaele Quintana de Moura (UCPEL)

Profa. Dra. Ines Claudia Schadock (FURG)

Profa. Dr. Luciana Farias da Costa Avila (FURG)

Prof. Dr. Carlos James Scaini (Orientador)

AGRADECIMENTOS

À CAPES pelo apoio financeiro, com a bolsa de Mestrado.

À Universidade Federal do Rio Grande – FURG, ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, especialmente à Prof. Ines Schadock pela parceria firmada conosco, à Área Interdisciplinar em Ciências Biomédicas e ao Biotério Setorial da Faculdade de Medicina pela oportunidade de realizar o meu experimento.

Ao meu orientador, prof. Carlos Scaini pela ajuda, paciência e pelos ensinamentos durante o período do mestrado.

Ao Biotério da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) e Prof. Carlos Barros pela parceria e disponibilização dos animais para realização desse estudo.

Aos colegas do NUPEXP, Lourdes, Carol, Débora, Andrezza, Rafa e à prof. Luciana Avila e às colaboradoras do Biotério, Lívia, Ana e Márcia pela ajuda e apoio durante a realização da parte prática do trabalho.

Aos meus pais, Júlio e Simoni, pelo incansável incentivo para lidar com os diferentes momentos que essa experiência na pós-graduação me proporcionou.

À minha família, minhas primas e meus amigos, por se fazerem presente nessa etapa da minha vida, nem que fosse com palavras de carinho.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA.....	1
1.1 Obesidade.....	1
1.2 Papel da leptina na obesidade.....	2
1.3 Inflamação crônica e obesidade.....	3
1.4 Obesidade e doenças infecto parasitárias.....	4
1.5 Toxocaríase humana.....	5
1.5.1 Agente etiológico – <i>Toxocara canis</i>	5
1.5.2 Infecção por <i>Toxocara canis</i> em seres humanos.....	6
1.5.3 Modelos experimentais – Migração larvária por <i>Toxocara canis</i>	8
1.5.4 Resposta imune à infecção por <i>Toxocara canis</i>	10
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 Objetivo geral.....	12
2.2 Objetivos específicos.....	12
3 MANUSCRITO.....	13
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
5. CONCLUSÕES GERAIS.....	55

RESUMO

PANASSOLO, Victória. AVALIAÇÃO DA INFECÇÃO POR *Toxocara canis* EM CAMUNDONGOS OBESOS ob/LEP. 2022. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande. Orientador: Prof. Dr. Carlos James Scaini.

A obesidade é em um dos principais problemas de saúde pública global e está associada à diversas patologias. Até então não haviam sido realizados estudos sobre obesidade e toxocaríase visceral, sendo as duas, condições que afetam a saúde da população mundial. Este estudo tem como objetivo conhecer o perfil da toxocaríase visceral em camundongos obesos ob/LEP, em dois períodos distintos de infecção. Camundongos obesos ob/LEP, fêmeas (50-65 gramas), foram inoculados com 300 ovos de *Toxocara canis*, pela via intragástrica. Os nove camundongos do grupo 48h (G48h) e os sete camundongos do grupo 35 dias (G35d) foram eutanasiados com 48h e 35 dias de infecção, respetivamente. Foram coletados encéfalo, fígado, pulmões, rins, coração, globos oculares e musculatura esquelética (carcaça). Esse material foi submetido a digestão tecidual para recuperação das larvas. A intensidade média de infecção foi de $34,33 \pm 23,15$ nos camundongos do G48h e de $26,86 \pm 13,77$ nos animais do G35d ($p=0,4635$). No G48h ocorreu maior recuperação de larvas de *T. canis* no fígado ($18,44 \pm 21,17$) e pulmões ($12,89 \pm 9,65$) ($p=0,0125$), e no G35d houve acúmulo de larvas no encéfalo ($17,14 \pm 9,86$) ($p < 0,0001$). Quando comparados os dois períodos de infecção, observou-se maior recuperação de larvas nos pulmões dos camundongos do G48h ($p=0,0125$) e no encéfalo ($p=0,0003$) e globos oculares ($p=0,0192$) dos camundongos do G35d. Dos sete camundongos do G35d, quatro estavam positivos para larvas nos globos oculares. Conclui-se que, nas condições estudadas com camundongos obesos, em 48 horas de infecção ocorre uma importante recuperação de larvas *T. canis* tanto no fígado como nos pulmões, enquanto que nos 35 dias de infecção a migração neurotrópica é predominante, com relavante presença de larvas nos globos oculares, demonstrando um padrão de migração distinto nesses modelos experimentais.

Palavras-chave: Parasitos, obesidade, modelos de animal experimental, toxocaríase, comorbidade.

ABSTRACT

PANASSOLO, Victoria. EVALUATION OF INFECTION BY *Toxocara canis* IN OBESE ob/LEP MICE. 2022. Dissertation (Master's) – Postgraduate Program in Health Sciences. Federal University of Rio Grande, Rio Grande. Advisor: Prof. Dr. Carlos James Scanini.

Obesity is one of the main global public health problems and is associated with several pathologies. Today, studies on obesity and visceral toxocariasis had not been carried out, which is a tissue parasitosis with a worldwide and neglected distribution, this being a tissue parasitosis with worldwide and neglected distribution and obesity a condition that grows in Brazil and in the world and that affects the health of the population. Thus, this study aims to know the profile of visceral toxocariasis in obese ob/LEP mice, in two distinct periods of infection (initial and late), to deepen the knowledge about this tissue parasitosis, under obese conditions. Obese ob/LEP female mice (50-65 grams) were inoculated with 300 eggs of *Toxocara canis*, intragastrically. Tissues for larvae count were collected 48h (n=9) and 35 days (n=7) after inoculation. Brain, liver, lungs, kidneys, heart and skeletal muscle (carcass) were collected. This material was submitted to tissue digestion to recover the larvae. The mean intensity of infection was 34.33 ± 23.15 in G48h and 26.86 ± 13.77 in G35d ($p=0,4635$). In G48h there was a predominance in the detection of *T. canis* larvae in the liver (18.44 ± 21.17) and lungs (12.89 ± 9.65) ($p=0.0125$). While in G35d there was accumulation of larvae in the brain (17.14 ± 9.86) ($p < 0,001$). When the groups were compared, a predominance was observed only in the lungs of the G48h ($p=0.0125$) and in the brain ($p=0.0003$) and eyeballs ($p=0.0192$) of the G35d. Of the seven G35d mice, four were positive for larvae in the eyeballs. within 48 hours of infection there is an important recovery of *T. canis* larvae both in the liver and in the lungs, while in the 35 days of infection, neurotropic migration is predominant, with the relative presence of larvae in the eyeballs, demonstrating a distinct migration pattern in these experimental models.

Keywords: parasites, obesity, animal models, toxocariasis, comorbidity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de larvas de <i>Toxocara canis</i> recuperadas por digestão tecidual em camundongos de diferentes linhagens, apresentada em ordem crescente do período de infecção	9
--	---

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Distribuição de larvas de *Toxocara canis* em órgãos e na musculatura esquelética (carcaça) de camundongos *ob/LEP* obesos com 48 horas (n=9) e 35 dias de infecção (n=7) 17
- Figura 2 Comparação da recuperação média (desvio padrão) de larvas de *Toxocara canis* entre os grupos de camundongos obesos *ob/LEP*. G48h: camundongos com 48 horas (n=9) de infecção; G35d: camundongos com 35 dias de infecção (n=7) 18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IMC – Índice de massa corporal
OMS – Organização Mundial da Saúde
PIB – Produto interno bruto
OECD - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
SUS – Sistema único de Saúde
DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
CCK – Colecistoquinina
BHE – Barreira hematoencefálica
kDa – quilodalton
LEP-R – Receptor de Leptina
OBRA e OBRc – Isoformas do receptor de leptina
LEP – Leptina
IL-2 – Interleucina-2
IFN- γ – Interferon gama
Th2 – T *helper* 2
M1- Macrófagos ativados classicamente
IL-1b – Interleucina 1b
IL-6 – Interleucina-6
IL-10 – Interleucina-10
IL-12 – Interleucina-12
IL-23 – Interleucina-23
M2 - Macrófagos ativados alternativamente
TNF- α - fator de necrose tumoral-alfa
IC – Índice de confiança
LMV – Larva *migrans* visceral
LMO – Larva *migrans* ocular
ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática
IgM – Imunoglobulinas de classe M
IgG – Imunoglobulinas de classe G
NK – *natural killer*
T reg – linfócitos T reguladores
IL-4 – Interleucina 4

G48: Grupo 48 horas depois da inoculação

G35: Grupo 35 dias depois da inoculação

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DE LITERATURA

1.1. Obesidade

A obesidade é definida como o acúmulo ou distribuição anormal de gordura corporal, que causa prejuízos à saúde e costuma ser avaliada na prática clínica pelo índice de massa corporal (IMC), que é expresso como a razão do peso corporal em quilogramas em função da altura em metros quadrados (BRAY, 2003; GONZALEZ-MUNIESA et al., 2017). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2016, 1,9 bilhões de pessoas adultas apresentavam sobrepeso e mais de 650 milhões eram obesas. A prevalência de obesidade na população quase triplicou no período de 1975 a 2016 (WHO, 2021).

Estima-se que o custo total anual do IMC elevado para os serviços de saúde é de US\$ 990 bilhões, representando mais de 13% de todas as despesas com saúde (WORLD OBESITY FEDERATION, 2017). A obesidade também resulta em custos indiretos, como redução da produtividade, qualidade de vida e longevidade. Os custos de saúde diretos e indiretos combinados são estimados em aproximadamente 3,3% do produto interno bruto (PIB) total dos países membros da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 2019). No Brasil, o custo anual para o Sistema Único de Saúde (SUS) em decorrência da hipertensão, diabetes e obesidade alcançou R\$ 3,45 bilhões. Considerando isoladamente a obesidade como fator de risco para hipertensão e diabetes, os custos atribuídos a essa doença foram de R\$ 1,42 bilhão (NILSON et al., 2019). No ano de 2019, a prevalência de sobrepeso e obesidade era de 55,4% e 11,8%, respectivamente (SILVA et al., 2021).

A obesidade está associada à diversas patologias, como diabete mellitus tipo 2 (DM2), esteatose hepática, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, dislipidemia, hipertensão arterial, problemas de vesícula biliar, osteoartrite, apneia do sono, problemas respiratórios e neoplasias (endometrial, mamária, ovariana, prostática, hepática, esplênica, renal e intestinal). Essas doenças podem aumentar o risco de mortalidade (PURNAMASARI et al., 2011).

A obesidade é uma condição multifatorial que envolve fatores ambientais e genéticos. Uma das causas da obesidade e do sobrepeso é o desequilíbrio energético entre as calorias ingeridas e as gastas, havendo um aumento da ingestão de alimentos ricos em energia (gordura e carboidratos) associado a inatividade física (WHO, 2021). Os fatores genéticos intervêm na manutenção do peso e gordura corporal pela sua participação no controle de vias eferentes (leptina, sinais nervosos), de mecanismos centrais (neurotransmissores hipotalâmicos) e de vias aferentes (insulina, catecolaminas). Assim, o balanço energético parece depender cerca de 40% da herança genética, podendo afetar ambas as partes da equação energética (ingestão e gasto) (FIGUEIREDO et al., 2021).

1.2 Papel da leptina na obesidade

A leptina é uma adipocina que reflete, em nível de encéfalo, o grau de adiposidade de um organismo. Desde os primeiros estudos foi postulado que à medida em que aumenta a adiposidade, os níveis de leptina sérica também aumentam, o que pode levar ao desenvolvimento de resistência em nível do transportador na barreira hematoencefálica (BHE) (BANKS, 1999; HAYDEN & BANKS, 2021). Isso implica que uma quantidade menor de leptina chegará ao encéfalo, levando à redução da ativação da via de sinalização para a regulação do peso corporal. Estudos têm mostrado que camundongos ob/LEP obesos são sensíveis à essa adipocina intracerebro-ventricular (VAN HEEK et al., 1997; HALAAS et al., 1997; KRASHES et al., 2011), indicando que a falta de atividade da leptina é devido à diminuição de 35% na permeabilidade da BHE (BANKS, 1999). Além disso, a razão cefalorraquidiana/leptina sérica em humanos obesos é quatro a cinco vezes menor (CARO et al., 1996; SCHWARTZ et al., 1996).

Os adipócitos são células que armazenam gorduras e regulam a temperatura corporal. Existem três tipos de adipócitos: marrom, branco e bege (RAPOSO, 2020). Os adipócitos brancos são encontrados nas regiões subcutâneas e viscerais (CEDIKOVA et al., 2016), os quais secretam diversas substâncias, como leptina e citocinas. A leptina apresenta ação primária no núcleo hipotalâmico arqueado, no qual inicia uma cascata de eventos inibindo a ingestão de alimentos e promovendo o gasto de energia (COPPARI et al., 2005; RAMOS-LOBO & DONATO, 2017). As alterações no transporte de

leptina para o encéfalo através da BHE desempenham um papel fundamental na obesidade (BANKS et al., 1999, EL-HASHCHIMI et al., 2000; BANKS et al., 2004; RAMOS-LOBO & DONATO, 2017). Isso foi observado em pacientes com deficiência de leptina no SNC, os quais desenvolveram hiperfagia e obesidade durante a infância (FAROOQI et al., 1999).

Os principais modelos experimentais para o estudo de obesidade são os camundongos *ob/LEP*, os quais são resultantes de uma mutação espontânea para o gene da leptina (INGALL et al., 1950). Os camundongos *ob/LEP* caracterizam-se por apresentar hiperfagia, hiperglicemia, diminuição da temperatura corporal, redução do gasto energético e da função imunológica (FRIEDMAN & HALAAS, 1998; VARGA et al., 2010; LUTZ et al., 2012; NILSSON et al., 2012; WANG ET AL., 2014). Nesses animais há aumento da infiltração de lipídios na medula óssea, tendo um forte impacto na hematopoese, alterando a modulação na resposta imune, além de causar infertilidade (PIZZOLLA et al., 2016). A deficiência da leptina reduz o número de células T precursoras e a produção de interleucina-2 (IL-2), interferon-gama (IFN- γ) e favorece a resposta imune do tipo T *helper* 2 (Th2) (LA CAVA & MATARESE, 2004; NISHIMURA, 2009).

1.3 Inflamação crônica e obesidade

Marcadores inflamatórios têm sido associados à obesidade e ao risco de evolução de formas graves de doenças relacionadas à obesidade. Nas últimas duas décadas, a busca por um mecanismo ligando a patogênese da obesidade à resistência à insulina e diabete revelou uma estreita relação entre o excesso de nutrientes e a ativação do sistema imunológico inato na maioria dos órgãos pertinentes à homeostase energética (pâncreas, fígado, rins) (FRANCISQUETI et al., 2015). Estudos indicam que a inflamação ocorre como consequência da obesidade, e que essa pode desempenhar um papel importante na geração de resistência à insulina, secreção defeituosa de insulina e interrupção na homeostase energética (HOTAMISLIGIL et al., 2006; LUMENG et al., 2011; LACKEY & OLEFSKY, 2016). A inflamação pode levar a respostas, como fibrose e necrose, e envolver o tecido adiposo, pâncreas, fígado, musculatura esquelética, coração e encéfalo (HOTAMISLIGIL, 2006; LUMENG et al., 2011; LACKEY & OLEFSKY, 2016).

A obesidade induz a uma infiltração de macrófagos no tecido adiposo de camundongos e humanos (WEISBERG et al., 2003; O'ROURKE et al., 2011). Esses parecem ser cruciais para a produção de citocinas inflamatórias (ESSER et al., 2013). Os macrófagos podem ser classificados em dois subtipos distintos. Os "macrófagos ativado classicamente", denominados de M1, secretam citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1b, IL-6 e fator necrose tumoral-alfa (TNF- α). Os "macrófagos ativado alternativamente", denominados de M2, produzem citocinas anti-inflamatórias como IL-10 (CHAWLA et al., 2011). Além de infiltração de macrófagos nos tecidos adiposos, a obesidade causa um fenômeno de mudança de M2 para M1, correlacionando-se com a resistência à insulina em camundongos e humanos (LUMENG et al., 2007; FUJISAKA et al., 2009; WENTWHORT et al., 2010).

Os depósitos de gordura geralmente contêm células do sistema imunológico que, juntas, vigiam e mantêm a integridade e a sensibilidade hormonal dos adipócitos. Em camundongos não obesos, essas células imunes operam uma reposta do tipo T helper tipo 2 (Th2) que controla de forma coordenada a integridade do tecido e o metabolismo. Essas células liberam uma cascata de citocinas que regulam de outras células do sistema imunológico, incluindo eosinófilos, mastócitos e outras, que mantêm macrófagos residentes em um estado polarizado M2 ou alternadamente ativado (LUMENG et al., 2007).

Os macrófagos polarizados em M2 secretam IL-10 e outras citocinas que contribuem para a manutenção da sensibilidade à insulina nos adipócitos. Os macrófagos sofrem mudanças durante a obesidade, com um aumento no seu número total, que se deve em grande parte ao recrutamento de macrófagos polarizados M1, que apresentam um fenótipo pró-inflamatório e expressando citocinas como o TNF- α e IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 (LEE, 2019) e outras que produzem citocinas que governam o acúmulo e a atividade de macrófagos M1 pró-inflamatórios. O aumento no número de macrófagos, bem como uma proporção elevada de macrófagos M1 quando comparado aos M2 é uma característica da inflamação do tecido adiposo que acompanha a obesidade (LUMENG et al., 2007; LACKEY & OLEFSKY, 2016).

1.4 Obesidade e doenças infecto parasitárias

Os camundongos ob/LEP, além de serem amplamente utilizados em estudos de nutrição, por naturalmente apresentarem o gene que favorece a obesidade (BARROS et al., 2009), são mais suscetíveis a infecções por agentes infecto parasitários; NAGAJYOTHI et al., 2010; NAGAJYOTHI et al., 2012). Estudos mostram que o estado de excesso de adiposidade pode aumentar a susceptibilidade às infecções, tais como por *Staphylococcus aureus* (PARK et al., 2009), vírus influenza (H1N1) (NAVE et al., 2011) e *Helicobacter pylori* (DHURANDHAR et al., 2015).

Também foram realizados estudos para avaliar o efeito da obesidade sobre as infecções parasitárias. Em humanos, há associação entre obesidade e aumento da incidência de infecção por *Toxoplasma gondii* (REEVES et al., 2013). Em camundongos C57BL/6, a obesidade resulta em uma inflamação exacerbada com aumento da taxa de mortalidade por *Plasmodium berghei* ANKA (CARVALHO et al., 2015), na produção de citocinas pró-inflamatórias e aumento da intensidade de infecção de *Leishmania infantum chagasi* (SARNÁGLIA et al., 2016) e diminuição da capacidade em controlar a infecção por *Leishmania major* (MARTINS et al., 2020).

Existe carência de estudos relacionando a obesidade e infecções por helmintos, tal como o nematódeo *Toxocara canis*, parasito do intestino delgado de cães. Esse é o principal agente etiológico da toxocaríase humana, antropozoonose negligenciada de distribuição mundial (MACPHERSON, 2013), com prevalência subestimada devido à sintomatologia inespecífica e às limitações dos métodos laboratoriais de diagnóstico (SMITH et al., 2009; MOREIRA et al., 2014). Desta forma, torna-se importante avaliar estudos a toxocaríase visceral e a obesidade, pois essa condição pode ser um fator que colabore com a gravidade dessa parasitose.

1.5. Toxocaríase humana

1.5.1. Agente etiológico – *Toxocara canis*

A toxocaríase humana é caracterizada pela migração e sobrevivência de larvas de helmintos nos tecidos do organismo humano (BEAVER, 1969) e tem como principal agente etiológico o nematódeo *Toxocara canis* Werner, 1782, parasito do intestino delgado de cães (GLICKMAN & SCHANTZ, 1981; BURKE & ROBERSON, 1985).

Nos cães, principais hospedeiros definitivos de *T. canis*, ocorre a migração larvária pela rota hepato-pulmonar com o desenvolvimento das formas adultas no

intestino (MALEKI et al., 2017). Na espécie canina a enzootia é mantida pela transmissão pelas vias placentária e mamária (BURKE & ROBERSON, 1985). Assim, os filhotes são os que apresentam as principais taxas de prevalência do parasitismo intestinal e de intensidade de infecção. Conseqüentemente, esses animais são as principais fontes de contaminação de ovos no solo (ROSTAMI et al., 2020).

Uma variedade de espécies animais, incluindo ovinos, equinos, bovinos, suínos, roedores, lagomorfos e aves agem como hospedeiros paratênicos de *T. canis* (RASSIER et al., 2013; HEREDIA et al., 2018; WU & BOWMAN, 2020), os quais apresentam o papel de transportar a larva infectante encapsulada nos tecidos (WU & BOWMAN, 2020). As larvas podem ser alojadas em diversos órgãos, como fígado, pulmões, coração, tecido muscular e encéfalo (GALVIN 1964; LLOYD 1993; REITEROVÁ et al., 2003; STRUBE et al., 2013; GAWOR et al. 2015).

1.5.2. Infecção por *Toxocara canis* em seres humanos

O principal modo de infecção se dá pela ingestão de ovos embrionados contendo a larva infectante, encontrados nas hortaliças/frutas, solo e água. Outra importante forma de infecção, é pelo consumo de carnes e vísceras cruas ou malcozidas de hospedeiros paratênicos (HOLLAND, 2015). No organismo humano, as larvas infectantes atravessam a mucosa intestinal e migram pela circulação principalmente ao fígado e pulmões, podendo seguir pela circulação arterial para outros sítios (encéfalo, olhos, coração, rins, linfonodos, musculatura esquelética, baço) (SMITH et al., 2009; PIVETTI-PEZZI, 2009; CARVALHO & ROCHA, 2011).

Essa parasitose apresenta distribuição mundial com taxas de soroprevalências mais elevadas em países em desenvolvimento e de clima tropical (CDC, 2021). Um estudo de revisão sistemática e meta análise revela taxa global estimada de seroprevalência de 19% (IC de 95%, 16,6-21,4%; 62.927 / 265.327), sendo as taxas mais elevadas encontradas no continente africano (37,7%; 25,7-50,6%) e as mais baixas na região do Mediterrâneo Oriental (8,2%; 5,1-12,0%) (ROSTELI et al., 2019). No Brasil, estudos demonstram variadas taxas de soroprevalência (2,2 a 54,8%) (ANDRADE, 2000; TEIXEIRA et al., 2000; ALDERETE et al., 2003; COELHO et al., 2005; PALUDO et al., 2007; BRESCIANI et al., 2008; TEIXEIRA et al., 2008;

CHIEFFI et al., 2009; SANTARÉM et al., 2009; COLLI et al., 2010; SOUZA et al., 2011; SANTARÉM et al., 2011; CARVALHO & ROCHA, 2011; MENDONÇA et al., 2013). Destacam-se taxas de soroprevalência mais elevadas em crianças (SOUZA et al., 2011; MENDONÇA et al., 2013) pelo maior contato com cães, hábitos de geofagia, onicofagia (SOUZA et al., 2011) e imaturidade imunológica (ECHAGUE et al., 2015).

As principais formas clínicas da toxocaríase humana são a larva *migrans* visceral (LMV) ou toxocaríase visceral, a larva *migrans* ocular (LMO) ou toxocaríase ocular, toxocaríase neurológica ou neurotoxocaríase, a toxocaríase oculta (*covert toxocariasis*) e a toxocaríase comum (*common toxocariasis*) (SMITH et al. 2009; RUBINSKY-ELEFANT, 2010; MELIOU et al., 2020). A forma visceral ocorre principalmente em crianças com idade entre dois e sete anos, as quais podem apresentar febre, sintomatologia respiratória (tosse, dispneia e broncoespasmo), hepatomegalia, dor abdominal e anorexia (JACOB et al., 1994). Outras manifestações incluem alterações cutâneas (GAVIGNET et al., 2008), miocardite (PRUNIER et al., 2001), síndrome nefrótica (SHETTY & AVILES, 1999) e artrite (RAYES & LAMBERTUCCI, 2001; SMITH et al., 2009). A forma ocular é caracterizada por perda na acuidade visual, geralmente unilateral, causada por endoftalmia, granuloma periférico ou granuloma no polo posterior do olho (ARCELUS et al., 2008; PIVETTI-PEZZI, 2009; SORIBAS & GARCIA 2012; WISNIEWSKA-LIGIER et al., 2012) e acomete crianças com idade média de 7,5 anos e idosos (TAYLOR, 2001). A forma neurológica é geralmente associada a meningite, encefalite, mielite, vasculite cerebral e a sintomatologia relacionada a deficiência motora, alterações comportamentais, deficiências de memória e disfunções cognitivas. (FAN et al., 2005; EBERHARDT et al., 2009).

A toxocaríase oculta e toxocaríase comum são consideradas formas subclínicas, que representam variações no espectro clínico das infecções leves por *Toxocara* spp. em crianças e adultos, respectivamente (RUBINSKY-ELEFANT et al., 2010). A primeira foi descrita a partir de um estudo de caso-controle com crianças na Irlanda, as quais apresentavam febre, cefaleia, distúrbios comportamentais e do sono, tosse, anorexia, dor abdominal, hepatomegalia, náuseas e vômitos, com ou sem eosinofilia (TAYLOR et al., 1987; TAYLOR et al., 1988). A segunda forma clínica foi descrita baseada em um estudo caso-controle com adultos na França, com dispneia crônica e fraqueza, erupção

cutânea, prurido e dor abdominal, muitas vezes com eosinofilia (GLICKMAN et al., 1987).

1.5.3. Modelos experimentais - Migração larvária por *Toxocara canis*

Para elucidar o padrão de migração larvária de *T. canis* e as interações entre parasito-hospedeiro foram realizados estudos com diferentes modelos experimentais: *Mus musculus* (camundongo), *Rattus norvegicus* (rato), *Meriones unguiculatus* (gerbil), *Mesocricetus auratus* (hamster) e *Cavia porcellus* (cobaio) (STRUBE et al., 2013). Entretanto os camundongos são considerados os principais modelos experimentais para a toxocaríase visceral em razão das semelhanças observadas com a progressão da infecção por *T. canis* em humanos (HOLLAND & COX, 2001; HAMILTON et al., 2006; CAMPAROTO et al., 2008; STRUBE et al., 2013).

A migração das larvas de *T. canis* em camundongos ocorre em duas fases, uma caracterizada pela migração visceral, conhecida como fase hepato-pulmonar, e outra, que afeta majoritariamente os tecidos muscular esquelético e o tecido nervoso, conhecida como fase miotrópica-neurotrópica (ABO-SHEHADA & HERBERT, 1984; HARDER et al., 1992; MAGNAVAL et al., 2001). Entretanto, diferenças quanto à suscetibilidade foram observadas entre as linhagens de camundongos. Os animais da linhagem BALB/c, mesmo com intensidade de infecção alta por *T. canis*, geralmente não apresentam sintomatologia, enquanto que os animais de outras linhagens (C3H, C57Bl, DBA e NMRI) podem apresentar sintomatologia neurológica e evoluir para óbito entre 17 e 21 semanas de infecção (PINELLI et al., 2001; HAMILTON et al., 2006; OLLERO et al., 2008).

Os estudos sobre migração de larvas de *T. canis* em camundongos mostram variação na distribuição das larvas devido às diferenças na metodologia empregada, como na quantidade de ovos embrionados inoculados, períodos de infecção, órgãos examinados, linhagens dos camundongos e técnicas de digestão tecidual para recuperação de larvas nos tecidos. Porém, pode-se observar um nítido padrão de migração hepatopulmonar, com predomínio de larvas no fígado durante a fase inicial de infecção e migração miotrópica-neurotrópica nas semanas subsequentes, com acúmulo de larvas principalmente no encéfalo (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Distribuição de larvas de *Toxocara canis* recuperadas por digestão tecidual em camundongos de diferentes linhagens, apresentada em ordem crescente do período de infecção.

Autores/Ano	Linhagem	Inóculo / Via IG	Período de infecção	Órgão(s) (Nº médio de larvas recuperadas*)
Walcher et al., 2017	BALB/c	100 ovos	48 h	Fíg (10,2); Pulm (0,3)
Dunsmore et al., 1983	Canberra	1.000 ovos	48h	Fíg (160,4); Pul (40,0); Enc (0); Musc (0)
		1.000 ovos	32 d	Fíg (3,4); Pul (0,6); Enc (24,5); Musc (8,7)
		1.000 ovos	122 d	Fíg (3,3); Pul (0,8); Enc (48,7); Musc (48,7)
Dunsmore et al., 1983	C57Bl	1.100 ovos	48h	Fíg (158,2); Pul (19,8); Enc (0); Musc (0)
		1.100 ovos	50 d	Fíg (0,3); Pul (0,2); Enc (90,2); Musc (11,9)
Cruz et al., 2021	Swiss	300 ovos	27 d	Fíg (2); Pulm (0); Enc (50)
Moura et al., 2020	Swiss	100 ovos	45 d	Fíg (0,2); Pulm (0); Enc (0,7)
		250 ovos	45 d	Fíg (1,5); Pulm (0); Enc (6,5)
		500 ovos	45 d	Fíg (2,5); Pulm (0,2); Enc (21)
		1.000 ovos	45 d	Fíg (20,2); Pulm (1,7); Enc (73,5)
Avila et al., 2012	Swiss	1.200 ovos	60 d	Fíg (16,2); Pulm (0,9); Cor (0,8); Rim (1,1); G.O (0,4); Enc (129,7); Musc (22,3)
Bardon et al., 1995	BALB/c	100 ovos	63 d	Fíg (2); Pulm (0,8); Enc (56); Musc (41,1)
		100 ovos	365 d	Fíg (2,1); Pulm (0); Enc (65,5); Musc (30,2)
Havasiová-Reiterová et al., 1995	C57Bl6/J	1.000 ovos	70d	Fíg (0,5); Enc (102,3); Musc (260,8)
Lescano et al., 2015	BALB/c	300 ovos	120d	Fig (2,8); Pulm (0,4); GO (0,8); Rins (0); Enc (26,8); Musc (59)
Fonseca et al., 2017	BALB/c	50 ovos	170d	Fíg (0); Enc (3); Musc (4)
		500 ovos	170d	Fíg (0,5); Enc (13); Musc (18,5)

- Nas linhas, a maior recuperação média de larvas está marcada em negrito.

- IG: via intragástrica; Fíg.: fígado; Pulm.: Pulmões; Enc.: encéfalo; Musc.: musculatura esquelética (carcaça); Cor: coração; GO: globos oculares.

* A recuperação de larvas foi realizada pela técnica de digestão de tecidos com ácido clorídrico e pepsina, entretanto em alguns estudos foi empregado somente ácido clorídrico (BARDON et al., 1995; LESCANO et al., 2015; FONSECA et al., 2017), pepsina (TAKAMOTO et al., 1994) ou citrato de sódio (DUNSMORE et al., 1983).

1.5.3. Resposta imune à infecção por *Toxocara canis*

Para compreender os mecanismos utilizados pelo *T. canis* para evadir da resposta imune, diversos estudos de experimentação animal foram conduzidos. Sabe-se que a sua sobrevivência por longos períodos nos tecidos do hospedeiro se dá pela modulação da resposta imune (MCSORLEY & MAIZELS, 2012; WAMMES et al., 2014). A presença das larvas de *T. canis* nos tecidos, incluindo a liberação do antígeno TES, pode ativar células do sistema imune, como células dendríticas, linfócitos T CD4+ e CD8+, células *natural killer* (NK) e linfócitos T reguladores (T reg), dentre outras (KAYES et al., 1997; PINELLI et al., 2007; HAMILTON et al., 2008).

As citocinas pró-inflamatórias são importantes na ativação de macrófagos e na formação de granulomas, os quais atuam na destruição das larvas de *T. canis* (KURODA et al., 2001; RESENDE et al., 2015; AVILA et al., 2016). Estudos realizados com camundongos mostram que nas primeiras 24 h de infecção, há um aumento do nível de transcrição da IL-10 e IL-12 em esplenócitos analisados *ex vivo*, já o IFN- γ parece diminuir sua expressão nesse mesmo período (AVILA, et al., 2016).

Após 10 dias de infecção por *T. canis* há aumento de IL-4 e IL-10 em camundongos (FRANTZ et al., 2010). Também foi registrado aumento na expressão de IL-4 após 49 dias de infecção (MANZANO et al., 2019). Essa interleucina promove a diferenciação de células B e produção da imunoglobulina da classe (IgE) específica (MAIZELS, 2013; RODOLPHO et al., 2014; GUANGXU et al., 2017). O aumento da IL-5 também foi citado com infecção mais prolongada por *T. canis* (FRANTZ et al., 2010; MANZANO et al., 2019). Na fase crônica da infecção, o nematódeo *T. canis* estimula a produção de linfócitos T reg, alterando a resposta inflamatória para anti-inflamatória (ARANZAMENDI et al., 2013). Também, durante a fase crônica da toxocaríase, os linfócitos CD4+Foxp3, produtores de IL-10, são detectados no interior e no entorno de granulomas, bem como em focos inflamatórios isolados, desempenhando um importante papel na evolução e na extensão da patologia (OTHMAN et al., 2011).

A obesidade é uma condição que afeta a saúde da população mundial de forma negativa, seu índice cresce a cada ano e ela está associada à diversas patologias, já a toxocaríase é uma parasitose que também tem altas taxas de prevalência mundial e que é negligenciada em razão da sintomatologia inespecífica e das limitações dos métodos

laboratoriais de diagnóstico. Considerando ainda, o fato de que na obesidade há uma resposta pró-inflamatória constante, mesmo tipo de resposta inflamatória que ocorre na fase inicial da infecção por *T. canis* em modelos experimentais e humanos, torna-se relevante a realização de pesquisas relacionando toxocaríase visceral e obesidade.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

- Investigar a distribuição de larvas de *Toxocara canis* em camundongos obesos *ob/LEP* com 48 horas e 35 dias de infecção.

2.2. Objetivos Específicos

- Verificar o padrão de migração de larvas de *Toxocara canis* em camundongos obesos *ob/LEP* com 48 horas e 35 dias de infecção;
- Determinar a intensidade de infecção por larvas de *Toxocara canis* em camundongos obesos *ob/LEP* com 48 horas e 35 dias de infecção;

3. MANUSCRITO

Avaliação do perfil de migração por larvas de *Toxocara canis* em camundongos obesos *ob/LEP*

PANASSOLO, Victória P; MARTINS, Lourdes HR; RODRIGUES, Débora C; da CUNHA, Carolina NO; de MOURA, Micaele Q; MUNHOZ, Lívia S; SOUZA, Márcia F; de AVILA, Luciana C; BARROS, Carlos C; SCHADOCK, Ines C; SCAINI, Carlos J.

Introdução

A obesidade é definida como o acúmulo ou distribuição anormal de gordura corporal (BRAY, 2003; GONZALEZ-MUNIESA et al., 2017), que se constitui em um dos principais problemas de saúde pública global. Estima-se que 1,9 bilhão de adultos apresentam sobrepeso e mais de 650 milhões são obesos (WHO, 2021). A obesidade está associada à diversas patologias como diabete mellitus tipo 2, esteatose hepática, doenças cardiovasculares, dislipidemia, hipertensão arterial, osteoartrite, problemas respiratórios e neoplasias (PURNAMASARI et al., 2011).

Marcadores inflamatórios têm sido associados à obesidade e ao risco de evolução de formas graves de doenças relacionadas. Estudos indicam que a inflamação ocorre como consequência da obesidade. A busca por um mecanismo ligando a patogênese da obesidade à resistência à insulina e diabetes revelou uma estreita relação entre o excesso de nutrientes e a ativação do sistema imunológico inato na maioria dos órgãos pertinentes à homeostase energética (HOTAMISLIGIL et al., 2006; LUMENG et al., 2011; LACKEY & OLEFSKY, 2016).

Um dos modelos experimentais de obesidade mais estudados são os camundongos *ob/LEP*, resultantes de uma mutação espontânea para o gene da leptina (INGALL et al., 1950). A leptina é uma adipocina que reflete, em nível de encéfalo, o grau de adiposidade de um organismo. Desde os primeiros estudos observa-se que à medida que aumenta a adiposidade, os níveis de leptina sérica também aumentam, o que pode levar ao desenvolvimento resistência à leptina (BANKS, 1999; HAYDEN & BANKS, 2021), fazendo com que menores quantidades de leptina cheguem ao encéfalo,

levando à redução da ativação da via de sinalização para a regulação do peso corporal. A leptina apresenta ação primária no núcleo hipotalâmico arqueado, no qual inicia uma cascata de eventos inibindo a ingestão de alimentos e promovendo o gasto de energia (COPPARI et al., 2005; RAMOS-LOBO & DONATO, 2017).

Os camundongos *ob/LEP* são suscetíveis às infecções por alguns agentes infecto parasitários (MANCUSO, 2010; NAGAJYOTHI et al., 2010; NAGAJYOTHI et al., 2012). Estudos experimentais mostram que a obesidade pode aumentar à susceptibilidade às infecções parasitárias causadas pelos protozoários *Plasmodium berghei* ANKA (CARVALHO et al., 2015), *Leishmania infantum chagasi* (SARNÁGLIA et al., 2016) e *Leishmania major* (MARTINS et al., 2020). Existe carência de estudos relacionando a obesidade e infecções por helmintos, tal como o nematódeo *Toxocara canis*, parasito do intestino delgado de cães. Esse é o principal agente etiológico da toxocaríase humana (SMITH et al., 2009).

A toxocaríase humana é uma zoonose parasitária com distribuição mundial e é considerada negligenciada globalmente (MACPHERSON, 2013). Entretanto estudos epidemiológicos mostram que a soroprevalência na população infantil brasileira pode chegar a 54,8% (FIGUEIREDO et al., 2005), revelando a importância e a abrangência dessa parasitose no Brasil. A toxocaríase humana é negligenciada devido à dificuldade do diagnóstico clínico, especialmente das formas clínicas sistêmicas, e às limitações dos métodos laboratoriais de diagnóstico (SMITH et al., 2009; MOREIRA et al., 2014). As principais formas clínicas da toxocaríase humana são: toxocaríase visceral, ocular, neurológica, oculta, comum e assintomática (RUBINSKY-ELEFANT et al., 2010). As larvas de *T. canis* podem permanecer viáveis por meses ou anos nos tecidos (fígado, pulmões, coração, encéfalo) e na musculatura esquelética (STRUBE et al. 2013; GAWOR et al., 2015). Assim, torna-se importante estudar a infecção por *T. canis* e a obesidade, pois essa condição pode ser um fator que colabore com a gravidade dessa parasitose tecidual.

Os camundongos são considerados os principais modelos experimentais para a toxocaríase visceral em razão das semelhanças observadas com a progressão da infecção por *T. canis* em humanos (HOLLAND & COX, 2001; HAMILTON et al., 2006; CAMPAROTO et al., 2008; STRUBE et al., 2013). Os estudos com camundongos de diferentes linhagens mostram variação na distribuição das larvas, porém, pode-se observar um nítido padrão de migração hepatopulmonar, com predomínio de larvas no fígado durante a fase inicial de infecção e migração

miortrópica-neurotrópica nas semanas subsequentes, com acúmulo de larvas principalmente no encéfalo (DUNSMORE et al., 1983; BARDON et al., 1995; AVILA et al., 2013; AVILA et al., 2016; CRUZ et al., 2021).

Este estudo tem como objetivo conhecer o padrão de migração de larvas de *Toxocara canis* em camundongos obesos *ob/LEP*, em dois períodos distintos de infecção (inicial e tardio), para aprofundar os conhecimentos sobre essa parasitose tecidual, utilizando um modelo experimental de obesidade, condição que causa prejuízos à saúde do hospedeiro e alterar a resposta imune frente à agente infecciosos.

Metodologia

Ética e Biossegurança

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética de Uso Animal da Universidade Federal do Rio Grande (FURG) (Pareceres de aprovação: Pq010/2020; P032/2020, PA002/2021). Foram respeitados os padrões de biossegurança para trabalhos em laboratórios de pesquisa e nível 2 (NB-2) e em biotério de experimentação NB-2.

Camundongos *ob/LEP*

Foram utilizados camundongos *ob/LEP*, fêmeas, de 16 semanas de idade, pesando entre 50 e 65 gramas, provenientes do Biotério da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Os camundongos foram mantidos no Biotério Setorial da Faculdade de Medicina - FURG, sob as seguintes condições: fotoperíodo de 12 horas claro / 12 horas escuro, água e ração *ad libitum*, densidade populacional de dois animais por caixa em estante climatizada (Tecniplast®).

Incubação de ovos de *Toxocara canis*

Ovos de *T. canis* foram coletados diretamente do útero de fêmeas adultas recuperadas de cães jovens tratados com o anti-helmíntico pamoato de pirantel (15 mg/kg), administrado por via oral. A seguir, os ovos foram incubados em solução de formalina a 2%, na temperatura de 28°C, com umidade acima de 80%, sob oxigenação, durante um período de 30 dias (AVILA et al., 2012).

Delineamento experimental

Os camundongos foram inoculados com 300 ovos de *T. canis*, pela via intragástrica (IG) (LESCANO et al., 2005; CRUZ et al., 2021). Os nove camundongos do grupo 48h (G48h) foram eutanasiados com 48h de infecção (AVILA et al., 2012) e os sete camundongos do grupo 35d (G35d) foram eutanasiados com 35 dias de infecção (TAKAMOTO et al., 1997; CARDOSO et al., 2020). A eutanásia foi realizada pela administração de cetamina 10% e xilazina 2%, via intraperitoneal.

Quantificação da intensidade de infecção

Para recuperação de larvas foi realizada a técnica de digestão tecidual do encéfalo, fígado, pulmões, rins, coração e musculatura esquelética (carcaça) em solução de pepsina 1% e ácido clorídrico 1% com agitação em banho maria a 45°C, *overnight* (XI & JIN, 1998). A pesquisa e quantificação de larvas de *T. canis*, foram realizadas em microscópio óptico (Nikon®), nos aumentos de 100x e 400x.

Análise estatística

O teste Shapiro-Wilk foi inicialmente aplicado em todos os dados para avaliação da normalidade. As amostras não paramétricas foram transformadas para escala logarítmica. O teste T Student foi utilizado para avaliação entre órgãos entre os grupos e ANOVA para avaliação entre órgãos de um mesmo grupo. Foi utilizada um nível de confiança de 95% e os testes foram realizados no software GraphPad Prism Versão 7.0

Resultados

A intensidade média de infecção por larvas de *T. canis* foi de $34,33 \pm 23,15$ nos camundongos *ob/LEP* obesos do G48h e de $26,86 \pm 13,77$ nos animais do G35d, não havendo diferença significativa ($p=0,4635$) entre as recuperações médias de larvas dos dois períodos de infecção estudados.

Observou-se que nos camundongos *ob/LEP* obesos do G48h houve predominância na detecção de larvas de *T. canis* no fígado ($18,44 \pm 21,17$) e nos pulmões ($12,89 \pm 9,65$), havendo diferença em relação à recuperação de larvas no coração, rins e encéfalo ($p < 0,05$). Entre o fígado e os pulmões não houve diferença das médias de

recuperação de larvas ($p=0,9906$). Enquanto que nos camundongos G35d houve acúmulo de larvas no encéfalo ($17,14\pm 9,86$), havendo diferença significativa em relação à recuperação de larvas nos pulmões, coração, rins e encéfalo ($p<0,05$). Na **Figura 1**, pode-se observar a média da distribuição de larvas de *T. canis* por órgãos e na musculatura esquelética de camundongos *ob/LEP* obesos do G48h e do G35d.

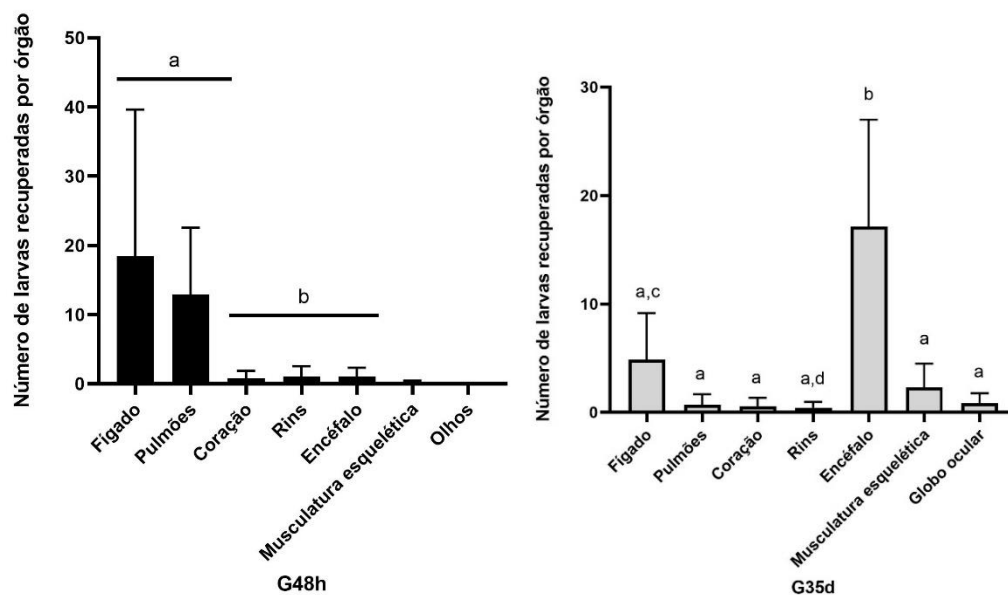


Figura 1 – Distribuição de larvas de *Toxocara canis* em órgãos e na musculatura esquelética (carcaça) de camundongos *ob/LEP* obesos com 48 horas ($n=9$) e 35 dias de infecção ($n=7$).

Quando a comparação foi realizada entre os dois grupos experimentais, em relação ao número de larvas recuperadas nos órgãos e na musculatura esquelética (carcaça), foi observado que houve predominância significativa somente nos pulmões dos camundongos do G48h ($p=0,0125$) e no encéfalo ($p=0,0003$) e globos oculares ($p=0,0192$) dos camundongos do G35d (**Figura 2**).

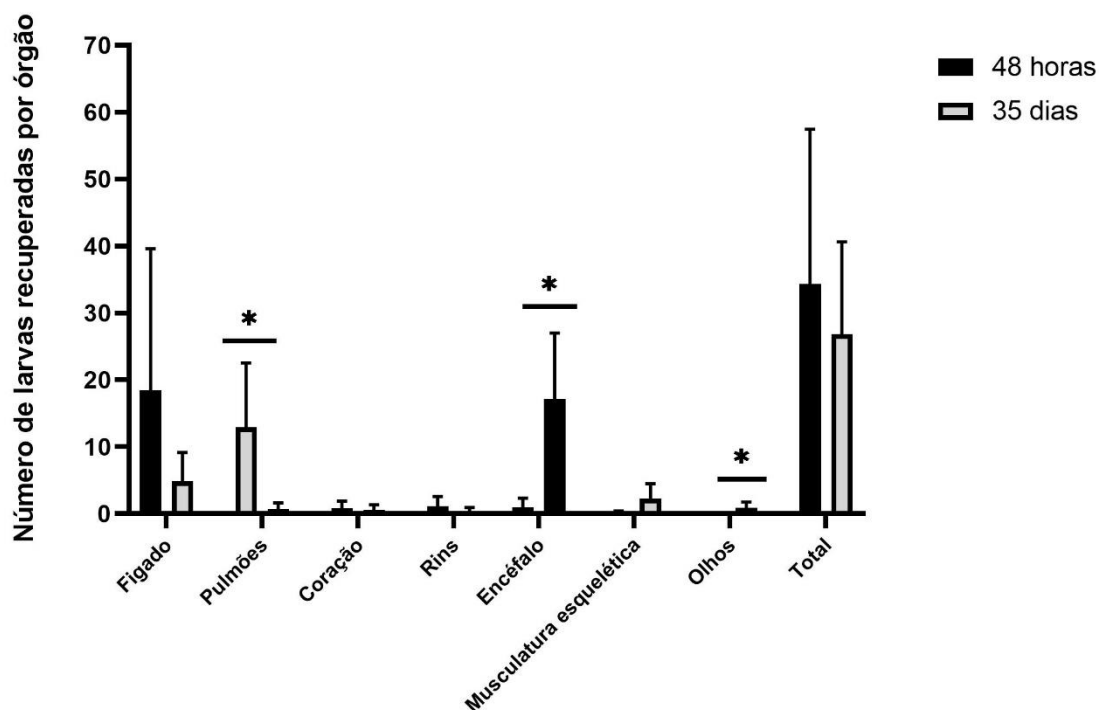


Figura 2 – Comparação da recuperação média (desvio padrão) de larvas de *Toxocara canis* entre os grupos de camundongos obesos *ob/LEP*. G48h: camundongos com 48 horas (n=9) de infecção; G35d: camundongos com 35 dias de infecção (n=7).

No G48h, 100% (9/9) dos camundongos estavam positivos para larvas de *T. canis* nos pulmões e 88,9% (8/9) no fígado. Também foram recuperadas larvas em 55,5% (5/9) dos camundongos nos rins e no encéfalo, 44,4% (4/9) no coração e 11,1% (1/9) na musculatura esquelética. No G35d, 100% (7/7) dos camundongos estavam positivos para larvas de *T. canis* no encéfalo e na musculatura esquelética, 85,7% (6/7) no fígado, 57,1% (4/7) nos globos oculares e 42,9% (3/7) nos pulmões, coração e rins.

Discussão

O padrão de migração distinto observado nos camundongos obesos *ob/LEP* é relevante sobre a temática da toxocaríase visceral murina e obesidade, visto que essa condição pode influenciar na evolução dessa parasitose tecidual, como já foi sugerido com outras doenças parasitárias, como a toxoplasmose (REEVES et al., 2013),

leishmaniose visceral (SARNÁGLIA et al., 2016) e leishmaniose cutânea (MARTINS et al., 2020). A presença de larvas de *T. canis* para os globos oculares nos camundongos do G35d (infecção tardia) é um resultado que se destaca, sendo observada positividade em quatro dos sete camundongos (57,1%) ($p=0,0192$). Estudos experimentais com camundongos de outras linhagens (Swiss e BALB/c) não mostram essa frequência elevada de positividade nos globos oculares em infecções tardias (AVILA et al., 2012; LESCANO et al., 2015). Além disso, é importante ressaltar que a toxocaríase ocular em humanos é uma forma clínica relevante, que apresenta taxa de morbidade de 0 a 10% (SOUZA, 1992; ALTCHER et al., 2003; GOOD et al., 2004) e prevalência global estimada de 5% (IC 95%: 3-6%) (BADRI et al., 2021). Esses resultados podem indicar a possibilidade da utilização deste modelo experimental para estudos futuros sobre toxocaríase ocular.

A recuperação de larvas de *T. canis* registrada nos globos oculares dos camundongos do G35d, provavelmente, deve-se à predileção das larvas em migrarem para locais mais protegidos de respostas inflamatórias intensas, como o encéfalo, já demonstrado em camundongos Canberra e C57BL em infecções tardias (DUNSMORE et al., 1983). Essa hipótese é corroborada por estudos que mostram títulos de anticorpos mais baixos em humanos com infecção ocular ou neurológica do que na forma visceral (SEARL et al., 1981; GLICKMAN et al., 1985; GOFFETTE et al., 2000; de VISSER et al., 2008; SMITH et al., 2009). O padrão de inflamação crônica que a obesidade causa no paciente pode favorecer a migração larvária para sítios com menor resposta inflamatória, porém é necessário que haja mais estudos em camundongos obesos *ob/LEP* para que se entenda o mecanismo de defesa contra esse parasito.

Em relação a possível rota de migração larvária, no período tardio de infecção (35d), 100% (7/7) dos camundongos estavam positivos para larvas de *T. canis* no encéfalo e na musculatura esquelética, porém ocorreu acúmulo significativo de larvas somente no encéfalo ($p=0,0003$), visto que a recuperação de larvas na musculatura esquelética foi baixa (média de 2,2 larvas por animal), diferente da clássica fase de migração miotrópica-neurotrópica (DUNSMORE et al., 1983; BARDON et al., 1995; HAVASIOVÁ-REITEROVÁ et al., 1994; AVILA et al., 2013; LESCANO et al., 2015; FONSECA et al., 2017). Já em relação a infecção inicial da infecção (48h), a maior detecção de larvas foi observada no fígado e nos pulmões ($p=0,9906$). Esses resultados

divergem dos obtidos em estudos com camundongos não obesos de diversas linhagens (BALB/c, Swiss, C57BL, Canberra), que apresentam maior concentração de larvas no fígado do que nos pulmões (DUNSMORE et al., 1983; BARDON et al., 1995; AVILA et al., 2012; FONSECA et al., 2017; WALCHER et al., 2017; CARDOSO et al., 2020; CRUZ et al., 2021). Ainda relação as duas fases de infecção, não ocorreu diferença entre as médias de larvas recuperadas entre os dois períodos de infecção estudados (48h e 35 d). Assim, essa manutenção da infecção por larvas de *T. canis* nos tecidos dos camundongos durante todo o período experimental (35d) propicia a realização de estudos envolvendo diferentes períodos de infecção.

Cabe ressaltar que os estudos referentes à migração das larvas de *T. canis* em camundongos mostram que ocorre variação conforme a linhagem, tempo de infecção, quantidade do inóculo (BARDON et al., 1995; EPE et al., 1994; STRUBE et al., 2013) e metodologia de digestão tecidual utilizada para recuperação dessas larvas. Neste estudo foi empregada a solução de pepsina 1% e ácido clorídrico 1% (XI & JIN, 1998), assim como na maioria dos estudos realizados para esse fim (PARSONS & GRIEVE, 1990; HAVASIOVÁ-REITEROVÁ et al., 1995; AVILA et al., 2012; AVILA et al., 2013; AVILA et al., 2016; WALCHER et al., 2017; CARDOSO et al., 2020; CRUZ et al., 2021; MOURA et al., 2020), porém em alguns estudos foi utilizado somente ácido clorídrico (BARDON et al., 1995; LESCANO et al., 2015; FONSECA et al., 2017) ou pepsina (TAKAMOTO et al., 1994) ou citrato de sódio (DUNSMORE et al., 1983).

Diante do exposto, foi possível registrar a infecção por *T. canis* nos camundongos obesos *ob/LEP*, revelando que na fase inicial da infecção (48h) ocorre uma importante recuperação de larvas no fígado e nos pulmões, enquanto que na fase tardia da infecção (35d), ocorre acúmulo de larvas no encéfalo e uma importante frequência de positividade para larvas nos globos oculares. Desse modo, nos camundongos obesos *ob/LEP* podem servir como importantes modelos experimentais para o estudo da toxocaríase visceral e ocular associadas a obesidade.

Bibliografia

ALDAWEK AM, LEVKUT M, REVAJOVÁ V, KOLODZIEYSKI L, SEVEIKOVÁ Z, DUBINSKÝ P. Larval toxocarosis in sheep: the immunohistochemical characterization

of lesions in some affected organs. **Veterinary Parasitology**. 2;105(3):207-14. 2002 May doi: 10.1016/s0304-4017(02)00019-5.

ALTCHEH J, NALLAR M, CONCA M, BIANCARDI M, FREILIJ H. Toxocariasis: clinical and laboratory features in 54 patients. **Anales de Pediatria (Barcelona)**. 2003;58:425-31.

ANGELA M. RAMOS-LOBO & JOSE DONATO JR. The role of leptin in health and disease, **Temperature**, 4:3, 258-291, 2017. DOI: 10.1080/23328940.2017.1327003

AVILA LF, DE LEON PM, DE MOURA MQ, BERNE ME, SCAINI CJ, LEIVAS LEITE FP. Modulation of IL-12 and IFN γ by probiotic supplementation promotes protection against *Toxocara canis* infection in mice. **Parasite Immunology**.;38(5):326-30. 2016 May. doi: 10.1111/pim.12314.

AVILA, L. F. C.; FONSECA, J. S. V.; DUTRA, G. F.; TELMO, P. L.; AZAMBUJA, A. M.; BERNE, M. E. A.; SILVA, P. E. A.; CONCEIÇÃO, F. R.; SCAINI, C. J. Evaluation of the immunosuppressive effect of cyclophosphamide and dexamethasone in mice with visceral toxocariasis. **The journal Parasitology Research**, v.110, p.443-447, 2012.

AVILA, L. F. C.; TELMO, P. L.; MARTINS, L. H. R.; GLAESER, T. A.; CONCEIÇÃO, F. R.; LEITE, F. P. L.; SCAINI, C. J. Protective effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* in *Toxocara canis* infection is not due to direct action on the larvae. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.55, n.5, p.363-365, 2013.

BANKS WA, DIPALMA CR, FARRELL CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. **Peptides**;20(11):1341-5. 1999 Nov. doi: 10.1016/s0196-9781(99)00139-4. PMID: 10612449.

BARDON R, CUELLAR C, DEL AGUILA C, GUILLEN JL. Evaluation of mebendazole activity on experimental murine toxocariasis by immune complexes determination. **Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe B**.;42(4):235-46. 1995 Jun. doi: 10.1111/j.1439-0450.1995.tb00707.x.

BRAY, G. A. Sobrepeso, Mortalidade e Morbidade. In: Bouchard, C. (Org.). **Atividade física e obesidade**. São Paulo: Manole,. p. 35-62. 2003.

CAMPAROTO, ML. et al. Initial stage of development and migratory behavior of *Toxocara canis* larvae in Balb/c mouse experimental model. **Genetic Molecular Research**, v.7, p.444-450, 2008.

CARDOSO PD, WALCHER DL, DA SILVA CADORE P, BEHEREGARAY AC, CRUZ LAX, KLAFKE GB, MARTINS LHR, SCAINI JLR, DA COSTA DE AVILA LF, CONCEIÇÃO FR, SCAINI CJ. *Saccharomyces boulardii* reduces the mean intensity of infection in mice caused by the consumption of liver contaminated by *Toxocara canis*. **The journal Parasitology Research**.;119(3):1161-1165. 2020 Mar. doi: 10.1007/s00436-019-06567-5.

COPPARI R, ICHINOSE M, LEE CE, PULLEN AE, KENNY CD, MCGOVERN RA, TANG V, LIU SM, LUDWIG T, CHUA SC JR, LOWELL BB, ELMQUIST JK. The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. **Cell Metabolism.**;1(1):63-72. 2005 Jan. doi: 10.1016/j.cmet.2004.12.004.

CRUZ LAX, HIRSCH CD, DE MOURA MQ, DE AVILA LFC, MARTINS LHR, KLAFKE GB, CONCEIÇÃO FR, BERNE MEA, SCAINI CJ. *Saccharomyces boulardii* reduces the vertical transmission of *Toxocara canis* larvae in mice. **Journal of Helminthology.** 2;95:e11. 2021 Mar. doi: 10.1017/S0022149X20001030.

DE CARVALHO RVH, SOARES SMA, GUALBERTO ACM, EVANGELISTA GCM, DUQUE JAM, FERREIRA AP, MACEDO GC, GAMEIRO J. *Plasmodium berghei* ANKA infection results in exacerbated immune responses from C57BL/6 mice displaying hypothalamic obesity. **Cytokine.**;76(2):545-548 2015 Dec. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.025. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26239414.

DE VISSER L, ROTHOVA A, DE BOER JH, et al. OT diagnosis of ocular toxocariasis by establishing intraocular antibody production. **American Journal of Ophthalmology.** 145:369–374. 2008.

DUNSMORE, J. D., THOMPSON, R. C. A., & BATES, I. A. The accumulation of *Toxocara canis* larvae in the brains of mice. **International Journal for Parasitology,** 13(5), 517–521. 1983. doi:10.1016/s0020-7519(83)80017-4

ECHAGÜE G, SOSA L, DÍAZ V, RUIZ I, RIVAS L, GRANADO D, et al. Enteroparasitosis en niños bajo 5 años de edad, indígenas y no indígenas, de **Revista Inova Saúde**, Criciúma, vol. 6, n. 2, dez. 2017. 97

EPE C, SABEL T, SCHNIEDER T, STOYE M. The behavior and pathogenicity of *Toxocara canis* larvae in mice of different strains. **The journal Parasitology Research** 80: 691-695. 1994.

FIGUEIREDO, B. Q. de.; NOGUEIRA, C. F. R.; OLIVEIRA, R. C. Public costs attributable to obesity: sample from the USF Itamarati, Patos de Minas. **Research, Society and Development,** v. 10, n. 12, p. e179101220272, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i12.20272.

FITZGERALD PR, MANSFIELD ME. Visceral larva *migrans* (*Toxocara canis*) in calves. **American Journal of Veterinary Research.**;31(3):561-5. 1970 Mar.

FONSECA GRE, SANTOS SVD, CHIEFFI PP, PAULA FM, GRYSHECK RCB, LESCANO SAZ. Experimental toxocariasis in BALB/c mice: relationship between parasite inoculum and the IgG immune response. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.**;112(5):382-386. 2017 May. doi: 10.1590/0074-02760160341.

GAWOR J., BORECKA A., MARCZYNSKA M., DOBOSZ S., ZARNOWSKA-PRYMEK H.. Risk of human toxocarosis in Poland due to *Toxocara* infection of dogs and cats. **Acta Parasitologicaologica**, 60, 99–104. 2015. doi:10.1515/ap-2015-0012

GLICKMAN LT, GRIEVE RB, LAURIA SS, JONES DL. Serodiagnosis of ocular toxocariasis: a comparison of two antigens. **Journal of Clinical Pathology**. 38:103-7. 1985.

GOFFETTE S, JEANJEAN AP, DUPREZ TP, BIGAIGNON G, SINDIC CJ. Eosinophilic pleocytosis and myelitis related to *Toxocara canis* infection. **European Journal of Neurology.**;7(6):703-6. 2000 Nov. doi: 10.1046/j.1468-1331.2000.00123.x.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P., Martínez-González, MA., Hu, F. *et al.* **Obesity | Nature Reviews Disease Primers**3, 17034 (2017). Doi:10.1038/nrdp.2017.34

GOOD B, HOLLAND CV, TAYLOR MR, LARRAGY J, MORIARTY P, O'REGAN M. Ocular toxocariasis in school children. **Clinical Infectious Disease**. 2004;39:173-8.

HAMILTON, C.M., STAFFORD, P., PINELLI, E., HOLLAND, C.V. A murine model for cerebral toxocariasis: characterization of host susceptibility and behaviour. **Parasitology**, v.132, p.791-801, 2006.

HAVASIOVÁ-REITEROVÁ K, TOMASOVICOVÁ O, DUBINSKÝ P. Effect of various doses of infective *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs on the humoral response and distribution of larvae in mice. **The journal Parasitology Research.**;81(1):13-7. 1995. doi: 10.1007/BF00932411.

HAYDEN, M.R.; BANKS, W.A. Deficient Leptin Cellular Signaling Plays a Key Role in Brain Ultrastructural Remodeling in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**. 22, 5427. 2021 <https://doi.org/10.3390/ijms22115427>

HOLLAND, CELIA & COX, D. *Toxocara* in the mouse: A model for parasite-altered host behaviour? **Journal of helminthology**. 75. 125-35. 2001. Doi:10.1079/JOH200169.

HOTAMISLIGIL GS. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**. 14;444(7121):860-7. 2006 Dec. doi: 10.1038/nature05485.

INGALLS, A. M., DICKIE, M. M., & SNELL, G. D. OBESE, A NEW MUTATION IN THE HOUSE MOUSE. **Journal of Heredity**, 41(12), 317–318. 1950. doi:10.1093/oxfordjournals.jhered.a106073

LACKEY DE, OLEFSKY JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. **Nature Reviews Endocrinology**;12(1):15-28. 2016 Jan. doi: 10.1038/nrendo.2015.189.

LESCANO, SUSANA ZEVALLOS et al. Anthelmintics in experimental toxocariasis: effects on larval recovery of *Toxocara canis* and on immune response. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 41, n. 1 2005. doi:10.1590/S1676-24442005000100006

LUMENG CN, SALTIEL AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. **Journal of Clinical Investigation**;121(6):2111-7. 2011 Jun. doi: 10.1172/JCI57132.

MACPHERSON CN. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: a zoonosis of global importance. **International Journal for Parasitology**. Nov;43(12-13):999-1008. 2013. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.07.004.

MAGNAVAL JF, GLICKMAN LT, DORCHIES P, MORASSIN B. Highlights of human toxocariasis. **Korean Journal of Parasitology**; 39:1–11. 2001

MANCUSO, P. Obesity and lung inflammation. **Journal of Applied Physiology**, 108(3), 722–728. 2010. doi:10.1152/jappphysiol.00781.2009

MARTINS VD, SILVA FC, CAIXETA F, CARNEIRO MB, GOES GR, TORRES L, BARBOSA SC, VAZ L, PAIVA NC, CARNEIRO CM, VIEIRA LQ, FARIA AMC, MAIOLI TU. Obesity impairs resistance to *Leishmania major* infection in C57BL/6 mice. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. 10;14(1):e0006596. 2020 Jan. doi: 10.1371/journal.pntd.0006596.

MOREIRA GM, TELMO PDE L, MENDONÇA M, MOREIRA AN, MCBRIDE AJ, SCAINI CJ, CONCEIÇÃO FR. Human toxocariasis: current advances in diagnostics, treatment, and interventions. **Trends in Parasitology**. 30(9):456-64. 2014 Sep doi: 10.1016/j.pt.2014.07.003.

NAGAJYOTHI F, ZHAO D, MACHADO FS, WEISS LM, SCHWARTZ GJ, DESRUISSEAU MS, ZHAO Y, FACTOR SM, HUANG H, ALBANESE C, TEIXEIRA MM, SCHERER PE, CHUA SC JR, TANOWITZ HB. Crucial role of the central leptin receptor in murine *Trypanosoma cruzi* (Brazil strain) infection. **The Journal of Infectious Diseases**. 1;202(7):1104-13. 2010 Oct. doi: 10.1086/656189.

NAGAJYOTHI, F., MACHADO, F. S., BURLEIGH, B. A., JELICKS, L. A., SCHERER, P. E., MUKHERJEE, S., TANOWITZ, H. B. Mechanisms of *Trypanosoma*

cruzi persistence in Chagas disease. **Cellular Microbiology**, 14(5), 634–643. 2012. doi:10.1111/j.1462-5822.2012.01764.x

NILSON, E. A. F., ANDRADE, R. C. S., BRITO, D. A. & OLIVEIRA, M. L. (2019). Custos atribuíveis à obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, **Revista Panamericana de Salud Publica**. 44 (32), 1-7. 2018. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.32>

PARSONS, J. C., & GRIEVE, R. B. Effect of Egg Dosage and Host Genotype on Liver Trapping in Murine Larval Toxocariasis. **The Journal of Parasitology**, 76(1), 53. 1990. doi:10.2307/3282627

PURNAMASARI, D., BADARSONO, S., MOERSADIK, N., SUKARDJI, K., & TAHAPARY, D. L. Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Clinical Practice Guidelines of the Obesity Clinic, Wellness Cluster Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. **Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies**, 26(2), 117. 2014.

RUBINSKY-ELEFANT G, HIRATA CE, YAMAMOTO JH, FERREIRA MU. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. **Annals of tropical medicine and parasitology**104: 3-23, 2010.

RUIZ-MANZANO, R. A., HERNÁNDEZ-CERVANTES, R., DEL RÍO-ARAIZA, V. H., PALACIOS-ARREOLA, M. I., NAVA-CASTRO, K. E., & MORALES-MONTOR, J. (2019). Immune response to chronic *Toxocara canis* infection in a mice model. **Parasite Immunology**. doi:10.1111/pim.12672

SANTOS PC, TELMO PL, LEHMANN LM, MATTOS GT, KLAFKE GB, LORENZI C, HIRSCH C, LEMOS L, BERNE MEA, GONÇALVES CV, SCAINI CJ. Risk and other factors associated with toxoplasmosis and toxocariasis in pregnant women from southern Brazil. **Journal of Helminthology**.;91(5):534-538. 2017 Sep. doi: 10.1017/S0022149X16000481.

SANTOS SVD, SANTOS FHY, LESCANO SAZ, SANTOS DMD, TIAGO ÉDS, FONSECA GRE, RIBEIRO MCSA, CHIEFFI PP. Migration pattern of *Toxocara canis* larvae in experimentally infected male and female *Rattus norvegicus*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**.;50(5):698-700. 2017 Sep-Oct doi: 10.1590/0037-8682-0076-2017.

SARNÁGLIA GD, COVRE LP, PEREIRA FE, DE MATOS GUEDES HL, FARIA AM, DIETZE R, RODRIGUES RR, MAIOLI TU, GOMES DC. Diet-induced obesity promotes systemic inflammation and increased susceptibility to murine visceral leishmaniasis. **Parasitology**. 143(12):1647-55. 2016 Oct. doi: 10.1017/S003118201600127X.

SEARL SS, MOAZED K, ALBERT DM, MARCUS LC. Ocular toxocariasis presenting as leukocaria in a patient with low ELISA titer to *Toxocara canis*. **Ophthalmology**;88: 1302-6. 1981.

SILVA, LUIZA EUNICE SÁ DA et al. Tendência temporal da prevalência do excesso de peso e obesidade na população adulta brasileira, segundo características sociodemográficas, 2006-2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde** [online]. v. 30, n. 1

SMITH, H.; HOLLAND, C.; TAYLOR, M.; MAGNAVAL, J-F.; SCHANTZ, P.; MAIZELS, R. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. **Trends in Parasitology**, v.25, n.4, p.182-188, 2009.

SMITH, H.; HOLLAND, C.; TAYLOR, M.; MAGNAVAL, J-F.; SCHANTZ, P.; MAIZELS, R. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. **Trends in Parasitology**, v.25, n.4, p.182-188, 2009.

SOUZA, FA. Parâmetros clínicos laboratoriais na evolução de crianças portadoras de larva migrans visceral por *Toxocara canis* [dissertação]. São Paulo: **UFESP**; 1992.

STRUBE C, HEUER L, JANECEK E. *Toxocara spp.* infections in paratenic hosts. **Veterinary Parasitology**. 15;193(4):375-89. 2013 Apr. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.12.033.

TAIRA K, SAEED I, PERMIN A, KAPEL CM. Zoonotic risk of *Toxocara canis* infection through consumption of pig or poultry viscera. **Veterinary Parasitology**. 121(1-2):115-24. 2004

TAKAMOTO M, OVINGTON KS, BEHM CA, SUGANE K, YOUNG IG, MATTHAEI KI. Eosinophilia, parasite burden and lung damage in *Toxocara canis* infection in C57Bl/6 mice genetically deficient in IL-5. **Immunology**. 90(4):511-7. 1997 Apr. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00208.x.

WALCHER, D. L., CRUZ, L. A. X., DE LIMA TELMO, P., MARTINS, L. H. R., DA COSTA DE AVILA, L. F., BERNE, M. E. A., & SCAINI, C. J. *Lactobacillus rhamnosus* reduces parasite load on *Toxocara canis* experimental infection in mice, but has no effect on the parasite in vitro. **Parasitology Research**, 117(2), 597–602. 2017. doi:10.1007/s00436-017-5712-7

WHO. **World Health Organization**. Obesity and overweight [internet]. [acesso em 2021 Dez 02]. Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/obesity>.

XI WG, JIN LZ. A novel method for the recovery of *Toxocara canis* in mice. **Journal of Helminthology**.;72(2):183-4. 1998 Jun. doi: 10.1017/s0022149x00016382.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABO-SHEHADA MN, HERBERT IV. The migration of larval *Toxocara canis* in mice. II. Post-intestinal migration in primary infections. **Veterinary Parasitology** 17(1):75-83, 1984. doi: 10.1016/0304-4017(84)90066-9

ALDAWEK AM, LEVKUT M, REVAJOVÁ V, KOLODZIEYSKI L, SEVEIKOVÁ Z, DUBINSKÝ P. Larval toxocarosis in sheep: the immunohistochemical characterization of lesions in some affected organs. **Veterinary Parasitology**. 105 (3):207-14 2002 doi: 10.1016/s0304-4017(02)00019-5.

ALDERETE JM, JACOB CMA, PASTORINO AC, ELEFANT GR, CASTRO APM, FOMIN ABF, CHIEFFI PP. Prevalence of *Toxocara* infection in schoolchildren from the Butantã region, Sao Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. 98(5) 593-597. 2003.

AMARAL HL, RASSIER GL, PEPE MS, GALLINA T, VILLELA MM, NOBRE MDE O, SCAINI CJ, BERNE ME. Presence of *Toxocara canis* eggs on the hair of dogs: a risk factor for Visceral Larva Migrans. **Veterinary Parasitology**. 24;174(1-2):115-8. 2010 Nov. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.07.016. Epub 2010 Aug 6. PMID: 20728996.

ANDRADE LD. Aspectos clínico epidemiológicos da toxocaríase humana. **Revista de Patologia Tropical**, 2000; 29(2):147-159.

ANGELA M. RAMOS-LOBO & JOSE DONATO JR. The role of leptin in health and disease, **Temperature**, 4:3, 258-291, (2017) DOI: 10.1080/23328940.2017.1327003

ARANZAMENDI C, SOFRONIC-MILOSAVLJEVIC L, PINELLI E. HELMINTHS: Immunoregulation and Inflammatory Diseases-Which Side Are *Trichinella spp.* and *Toxocara spp.* on? **Journal of Parasitology Research**. 2013:329438. doi: 10.1155/2013/329438.

ARAÚJO, G. M. S.; WALCHER, D. L. ; PREVITALI, I. F. ; LEHMAN, L. M. ; COSTA, M. P. ; SUSIN, L. O. ; AVILA, L. F. C. ; SCAINI, C. J. . Frequency of enteroparasitic infections and serum positivity for *Toxocara spp.* in children from a public day care center in Southern Brazil. **Brazilian journal of biology (online)**. v. 80, p. 1-6, 2019

AVILA, L. F. C.; TELMO, P. L.; MARTINS, L. H. R.; GLAESER, T. A.; CONCEIÇÃO, F. R.; LEITE, F. P. L.; SCAINI, C. J. Protective effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* in *Toxocara canis* infection is not due to direct action on the larvae. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.55, n.5, p.363-365, 2013.

BANKS WA, DIPALMA CR, FARRELL CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. **Peptides**; 20(11):1341-5. 1999 Nov doi: 10.1016/s0196-9781(99)00139-4

BARDON R, CUELLAR C, DEL AGUILA C, GUILLEN JL. Evaluation of mebendazole activity on experimental murine toxocariasis by immune complexes determination. **Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe B.** . 1995 Jun;42(4):235-46. doi: 10.1111/j.1439-0450.1995.tb00707.x. PMID: 8546022.

BARDÓN R, CUÉLLAR C, GUILLÉN JL. Larval distribution of *Toxocara canis* in BALB/c mice at nine weeks and oneyear post-inoculation. **Journal of Helminthology**. 1994 Dec;68(4):359-60. doi: 10.1017/s0022149x00001644.

BARDÓN, R., CUÉLLAR, C., & GUILLÉN, J. Larval distribution of *Toxocara canis* in BALB/c mice at nine weeks and oneyear post-inoculation. **Journal of Helminthology**, 68(4), 359-360. 1994. doi:10.1017/S0022149X00001644

BARKER DJ. Developmental origins of adult health and disease. **Journal of Epidemiology and Community Health**. 58(2):114-5. 2004 Feb doi: 10.1136/jech.58.2.114.

BARROS, C. C.; ALMEIDA, S. S.; MORI, M. A.; VALERO, V. B.; HARO, A. S.; BATISTA, E. C.; ROSA, T. S.; BACURAU, R. F.; WURTELE, M.; ARAUJO, R. C. Efficient method for obtaining Lep(ob)/Lep(ob)-derived animal models using adipose tissue transplantations. **International Journal of Obesity** [S.I.], v. 33, n. 8, p. 938-44, Aug 2009.

BEAVER, P. C. The nature of visceral larva migrans. **Journal of parasitology**. 55(1): 3-12. 1969.

BERGMANN, G.G.; BERGMANN, M.L.A.; PINHEIRO, E.S.et al. Índice de massa corporal: tendência secular em crianças e adolescentes brasileiros. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v.11, n.3, p.280-285, 2009

BISCEGLI TS, CORRÊA CE, ROMERA J, HERNANDEZ JL. Nutritional status and prevalence of iron deficiency in children enrolled in a day care center. **Revista Paulista de Pediatria**. 24:323-9. 2006

BOES, JAAP & HELWIGH, BIRGITTE. Animal models of intestinal nematode infections of humans. **Parasitology**. 121 Suppl. S97-1112000. 10.1017/S003118200000648X.

BOUCARD-JOURDIN M, KUGLER D, ENDALE AHANDA ML, et al. β 8 Integrin Expression and Activation of TGF- β by Intestinal Dendritic Cells Are Determined by Both Tissue Microenvironment and Cell Lineage. **The Journal of Immunology**. 2016; 197, 1968–1978.

BOWMAN, D. D.; MIKA-GRIEVE, M.; GRIEVE, R. B.. Circulating excretory-secretory antigen levels and specific antibody responses in mice infected with *Toxocara canis*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.**, 36(1):75-82. 1987.

BRAY, G. A. Sobrepeso, Mortalidade e Morbidade. In: Bouchard, C. (Org.). **Atividade física e obesidade**. São Paulo: Manole, p. 35-62. 2003.

BRESCIANI KDS, ISHIZAKI MN, KANETO CN, MONTANO TRP, PERRI SHV, VASCONCELOS R. O, DO NASCIMENTO AA. Frequência e intensidade parasitária de helmintos gastrintestinais em cães na área urbana do Município de Araçatuba, SP. **ARS Veterinaria**. 24(3):181-185. 2008

BURKE TM, ROBERSON EL. Prenatal and lactational transmission of *Toxocara canis* and *Ancylostoma caninum*: experimental infection of the bitch at midpregnancy and at parturition. **International Journal for Parasitology**. 15(5):485-90. 1985 Oct doi: 10.1016/0020-7519(85)90041-4.

BUYCO DG, MARTIN J, JEON S, HOOKS R, LIN C, CARR R. Experimental models of metabolic and alcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**.;27(1):1-18. 2021 Jan 7. doi: 10.3748/wjg.v27.i1.1.

CAMERON N., DEMERATH E.W. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging, **American journal of physical anthropology**. 35 159-84. 2002

CAMPAROTO, ML. et al. Initial stage of development and migratory behavior of *Toxocara canis* larvae in Balb/c mouse experimental model. **Genetic Molecular Research**, v.7, p.444-450, 2008.

CARDOSO PD, WALCHER DL, DA SILVA CADORE P, BEHEREGARAY AC, CRUZ LAX, KLAFKE GB, MARTINS LHR, SCAINI JLR, DA COSTA DE AVILA LF, CONCEIÇÃO FR, SCAINI CJ. *Saccharomyces boulardii* reduces the mean intensity of infection in mice caused by the consumption of liver contaminated by *Toxocara canis*. **The journal Parasitology Research**. 119(3):1161-1165. 2020 Mar doi: 10.1007/s00436-019-06567-5.

CARVALHO EA, ROCHA RL. Toxocaríase: Larva *migrans* visceral em crianças e adolescentes. **Journal of Pediatrics**;87(2):100-110. 2011.

CARVALHO, ELAINE A. A. E ROCHA, REGINA L. Toxocaríase: larva migrans visceral em crianças e adolescentes. **Jornal de Pediatria [online]**., v. 87, n. 2 2011. doi: 10.1590/S0021-75572011000200004

CDC. **Center for Disease Control and Prevention**. Toxocariasis. Disponível em <<https://www.cdc.gov/dpdx/toxocariasis/index.html>> Acesso em: Fev, 2022.

CHANG YH, CHANG DM, LIN KC, SHIN SJ, LEE YJ. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**. 27(6):515-27. 2011

CHAWLA A, NGUYEN KD, GOH YP. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**; 11:738–49. 2011

CHEN J, LIU Q, LIU GH, ZHENG WB, HONG SJ, SUGIYAMA H, ZHU XQ, ELSHEIKHA HM. Toxocariasis: a silent threat with a progressive public health impact. **Infectious Diseases of Poverty**. 13;7(1):59. 2018 Jun. doi: 10.1186/s40249-018-0437-0.

CHIEFFI PP, SANTOS SV, QUEIROZ ML, LESCANO SAZ. HUMAN toxocariasis: contribution by Brazilian researchers. **Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**; 51(6):301-308. 2009

CHOU CM, LEE YL, LIAO CW, HUANG YC, FAN CK. Enhanced expressions of neurodegeneration-associated factors, UPS impairment, and excess A β accumulation in the hippocampus of mice with persistent cerebral toxocariasis. **Parasites & Vectors**. 2017;10(1):620. Dec 22. doi: 10.1186/s13071-017-2578-6.

COÊLHO RAL, CARVALHO JÚNIOR LB, PEREZ EP, ARAKI K, TAKEUCHI T, ITO A, AOKI T, YAMASAKI H. Prevalence of Toxocariasis in Northeastern Brazil based on serology using recombinant *Toxocara canis* antigen. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**; 72(1):103-107. 2005.

COLLI CM, RUBINSKY-ELEFANT G, PALUDO ML, FALAVIGNA DLM, GUILHERME EV, MATTIA S, ARAÚJO SM, FERREIRA EC, PREVIDELLI ITS, FALAVIGNA-GUILHERME AL. Serological, clinical and epidemiological evaluation of toxocariasis in urban areas of south Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 2010; 52(2):69-74.

COPPARI R, ICHINOSE M, LEE CE, PULLEN AE, KENNY CD, MCGOVERN RA, TANG V, LIU SM, LUDWIG T, CHUA SC JR, LOWELL BB, ELMQUIST JK. The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. **Cell Metabolism**. Jan;1(1):63-72. 2005. doi: 10.1016/j.cmet.2004.12.004. PMID: 16054045.

CRUZ LAX, HIRSCH CD, DE MOURA MQ, DE AVILA LFC, MARTINS LHR, KLAFKE GB, CONCEIÇÃO FR, BERNE MEA, SCAINI CJ. *Saccharomyces boulardii* reduces the vertical transmission of *Toxocara canis* larvae in mice. **Journal of Helminthology**. 2021 Mar 2;95:e11. doi: 10.1017/S0022149X20001030. PMID: 33650475.

DA COSTA DE AVILA, L. F., DA FONSECA, J. S. V., DUTRA, G. F., DE LIMA TELMO, P., SILVA, A. M. W. A., BERNE, M. E. A., SCAINI, C. J. Evaluation of the immunosuppressive effect of cyclophosphamide and dexamethasone in mice with visceral toxocariasis. **Parasitology Research**, 110(1), 443–447. 2011 doi:10.1007/s00436-011-2510-5

DE AVILA LF, DE LEON PM, DE MOURA MQ, BERNE ME, SCAINI CJ, LEIVAS LEITE FP. Modulation of IL-12 and IFN γ by probiotic supplementation promotes protection against *Toxocara canis* infection in mice. **Parasite Immunology**. May;38(5):326-30. 2016. doi: 10.1111/pim.12314. PMID: 26971490.

DE AVILA, L. F. D. C., DE LEON, P. M. M., DE MOURA, M. Q., BERNE, M. E. A., SCAINI, C. J., & LEIVAS LEITE, F. P. Modulation of IL-12 and IFN γ by probiotic supplementation promotes protection against *Toxocara canis* infection in mice. **Parasite Immunology**, 38(5), 326–330. 2016. doi:10.1111/pim.12314

DE CARVALHO RVH, SOARES SMA, GUALBERTO ACM, EVANGELISTA GCM, DUQUE JAM, FERREIRA AP, MACEDO GC, GAMEIRO J. *Plasmodium berghei* ANKA infection results in exacerbated immune responses from C57BL/6 mice displaying hypothalamic obesity. **Cytokine**. 76(2):545-548. 2015. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.025.

DE MOURA, M. Q., DA SILVA TERTO, W. D., DA COSTA AVILA, L. F., CAMPOS, V. F., DOMINGUES, W. B., PINHEIRO, N. B., BERNE, M. E. A. Quantification of *Toxocara canis* DNA by qPCR in mice inoculated with different infective doses. **Parasitology International**. 102134. 2020. doi:10.1016/j.parint.2020.102134

DE SAVIGNY, D. H. In vitro maintenance of *Toxocara canis* larvae and a simple method for production of Toxocara ES antigen for use in serodiagnostic tests for visceral larva *migrans*. **Journal of Parasitology**. 61, 781–782. 1975.

DE SAVIGNY, D. H., VOLLER A. & WOODRUFF, A. W. Toxocariasis: serological diagnosis by enzyme immunoassay. **Journal of Clinical Pathology**. 32, 284–288. 1979.

DE SOUZA AGUIAR P, FURTADO RD, DE AVILA LF, DE LIMA TELMO P, MARTINS LH, BERNE ME, DA SILVA PE, SCAINI CJ. Transmammary infection in BALB/c mice with chronic toxocariasis. **Parasitology International**.;64(2):145-7. 2015 Apr. doi: 10.1016/j.parint.2014.04.010.

DE VISSER L, ROTHOVA A, DE BOER JH, et al. OT diagnosis of ocular toxocariasis by establishing intraocular antibody production. **American Journal of Ophthalmology**. 145:369–374. 2008.

DEIULIIS J, SHAH Z, SHAH N, NEEDLEMAN B, MIKAMI D, NARULA V, et al. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. **PLoS ONE**. 6: e16376. 2011.

DESPOMMIER D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. **Clinical Microbiology**. 16:265-72. 2003

DHURANDHAR NV, BAILEY D, THOMAS D. Interaction of obesity and infections. **Obesity Reviews**. 16(12):1017-29. 2015 Dec. doi: 10.1111/obr.12320

DI SPIEZIO A, SANDIN ES, DORE R, MÜLLER-FIELITZ H, STORCK SE, BERNAU M, ET AL. The Lepr-Mediated Leptin Transport Across Brain Barriers Controls Food Reward. **Molecular Metabolism** 8:13–22. 2018. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.001

DOULBERIS M, PAPAETHYMIU A, POLYZOS SA, KATSINELOS P, GRIGORIADIS N, SRIVASTAVA DS, KOUNTOURAS J. Rodent models of obesity. **Minerva Endocrinology**. 45(3):243-263. 2020 Sep. doi: 10.23736/S0391-1977.19.03058-X.

DUCA FA, ZHONG L, COVASA M. Reduced CCK signaling in obese prone rats fed a high fat diet. **Hormones and Behavior**. 64(5):812-7. 2013

DUNSMORE, J. D., THOMPSON, R. C. A., & BATES, I. A. The accumulation of *Toxocara canis* larvae in the brains of mice. **International Journal for Parasitology**, 13(5), 517–521. 1983. doi:10.1016/s0020-7519(83)80017-4

DUTRA GF, PINTO NSF, AVILA LFC, TELMO PL, DA HORA VP, MARTINS LHR, et al. Evaluation of the initial and chronic phases of toxocariasis after consumption of liver treated by freezing or cooling. **The journal Parasitology Research** 112(6): 2171-2175. 2013. doi: 10.1007/s00436-013-3376-5

EBERHARDT O, BIALEK R, NAGELE T, DICHGANS J. Eosinophilic meningomyelitis in toxocariasis: case report and review of the literature. **Clinical Neurology and Neurosurgery**. 107:432–8. 2005.

EPE C et al., The behavior and pathogenicity of *Toxocara canis* larvae in mice of different strains. **The journal Parasitology Research**. 80(8):691-5. 1994.

ESSER N, L'HOMME L, DE ROOVER A, KOHNEN L, SCHEEN AJ, MOUTSCHEN M, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. **Diabetologia**. 56:2487–97. 2013

FAN C-K, HOLLAND CV, LOXTON K, BARGHOUTH U. Cerebral toxocariasis: silent progression to neurodegenerative disorders? **Clinical Microbiology**. 28: 663–86. 2015.

FEUERER M, HERRERO L, CIPOLLETTA D, NAAZ A, WONG J, NAYER A, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. **Nature Medicine**; 15:930–9. 2009.

NISHIMURA S, MANABE I, NAGASAKI M, ETO K, YAMASHITA H, OHSUGI M, et al. CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. **Nature Medicine** 2009;15:914–20.

WINER S, CHAN Y, PALTZER G, TRUONG D, TSUI H, BAHRAMI J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. **Nature Medicine**; 15:921–9. 2009

FIGUEIREDO, B. Q. de.; NOGUEIRA, C. F. R.; OLIVEIRA, R. C. Public costs attributable to obesity: sample from the USF Itamarati, Patos de Minas. **Research, Society and Development**. v. 10, n. 12, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i12.20272.

FISHER M. *Toxocara cati*: an underestimated zoonotic agent. **Trends in Parasitology**. 19(4):167-70. 2003 Apr. doi: 10.1016/s1471-4922(03)00027-8.

FITZGERALD PR, MANSFIELD ME. Visceral larva *migrans* (*Toxocara canis*) in calves. **American Journal of Veterinary Research**. 31(3):561-5. 1970 Mar.

FNU NAGAJYOTHI, DAZHI ZHAOA, FABIANA S. MACHADO, LOUIS M. WEISS, GARY J. SCHWARTZ, MAHALIA S. DESRUISSEAU, YANG ZHAO, STEPHEN M. FACTOR, HUAN HUANG, CHRIS ALBANESE, MAURO M. TEIXEIRA, PHILIPP E. SCHERER, STREAMSON C. CHUA, JR, HERBERT B.

TANOWITZ. Crucial Role of the Central Leptin Receptor in Murine *Trypanosoma cruzi* (Brazil Strain) Infection, **The Journal of Infectious Diseases**, Volume 202, Issue 7, Pages 1104–1113, 2010, doi:10.1086/656189

FONSECA GRE, SANTOS SVD, CHIEFFI PP, PAULA FM, GRYSCHKEK RCB, LESCANO SAZ. Experimental toxocariasis in BALB/c mice: relationship between parasite inoculum and the IgG immune response. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**. 112(5):382-386. 2017 May; doi: 10.1590/0074-02760160341

FONSECA RAPOSO, H. Tecido adiposo: suas cores e versatilidade. **HU Revista**, v. 46, p. 1–12, 2020. DOI: 10.34019/1982-8047. 2020.v46.31268.

FONSECA, G. R. E, SANTOS, S. V. DOS CHIEFFI, P. P., PAULA, F. M. DE, GRYSCHKEK, R. C. B., & LESCANO, S. A. Z. (). Experimental toxocariasis in BALB/c mice: relationship between parasite inoculum and the IgG immune response. **Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz**, 112(5), 382–386. 2017. doi:10.1590/0074-02760160341

FONSECA, GABRIELA RODRIGUES E ET AL. Experimental toxocariasis in BALB/c mice: relationship between parasite inoculum and the IgG immune response. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 112, n. 5 p. 382-386, 2017. doi:10.1590/0074-02760160341

FRANTZ, F. G., ROSADA, R. S., PERES-BUZALAF, C., PERUSSO, F. R. T., RODRIGUES, V., RAMOS, S. G., ... FACCIOLI, L. H. Helminth Coinfection Does Not Affect Therapeutic Effect of a DNA Vaccine in Mice Harboring Tuberculosis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 4(6), e700. 2010. doi: 10.1371/journal.pntd.0000700

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 6704, p. 763-70, Oct 22 1998.

FUJISAKA S, USUI I, BUKHARI A, IKUTANI M, OYA T, KANATANI Y, et al. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. **Diabetes**. 58:2574–82. 2009.

GALVIN TJ. EXPERIMENTAL *TOXOCARA CANIS* INFECTIONS IN CHICKENS AND PIGEONS. **Journal of Parasitology**. 50:124-7. 1964 Feb

GANGARAPU V. et al. Role of gut microbiota: Obesity and NAFLD, **The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology** 25(2) 133. 2014

GAWOR J., BORECKA A., MARCZYNSKA M., DOBOSZ S., ZARNOWSKA-PRYMEK H. 2015. Risk of human toxocarosis in Poland due to *Toxocara* infection of dogs and cats. **Acta Parasitologicaologica**, 60, 99–104. Doi: 10.1515/ap-2015-0012

GLICKMAN LT, GRIEVE RB, LAURIA SS, JONES DL. Serodiagnosis of ocular toxocariasis: a comparison of two antigens. **Journal of Clinical Pathology**;38:103-7. 1985.

GLICKMAN, L. T., & SCHANTZ, P. M. (). EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF ZOONOTIC TOXOCARIASIS. **Epidemiologic Reviews**, 3(1), 230–250. 1981. doi:10.1093/036235

GOFFETTE S, JEANJEAN AP, DUPREZ TP, BIGAIGNON G, SINDIC CJ. Eosinophilic pleocytosis and myelitis related to *Toxocara canis* infection. **European Journal of Neurology**. 7(6):703-6. 2000 Nov. doi: 10.1046/j.1468-1331.2000.00123.x.

GONZÁLEZ-MUNIESA, P., MÁRTINEZ-GONZÁLEZ, MA., Hu, F. *et al.* **Obesity | Nature Reviews Disease Primers**. 3, 17034. 2017. doi:10.1038/nrdp.2017.34

GRASA-LOPEZ, A., A. MILIAR-GARCIA, et al. Undaria pinnatifida and Fucoxanthin Ameliorate Lipogenesis and Markers of Both Inflammation and Cardiovascular Dysfunction in an Animal Model of Diet-Induced Obesity. **Marine Drugs**, v.14, n.8, Aug 3. 2016.

GUANGXU MA, CELIA V HOLLAND, TAO WANG, ANDREAS HOFMANN, CHIA-KWUNG FAN, RICK M MAIZELS, PETER J HOTEZ, ROBIN B GASSER. Human toxocariasis. **The Lancet Infectious Diseases**, 18(1), e14–e24. 2017 doi:10.1016/s1473-3099(17)30331-6

HAMILTON CM, STAFFORD P, PINELLI E, HOLLAND CV. A murine model for cerebral toxocariasis: characterization of host susceptibility and behaviour. **Parasitology**. 132(Pt 6):791-801. 2006 jun. doi: 10.1017/S0031182006009887

HANSON M.A., GLUCKMAN P.D., Developmental origins of health and disease--global public health implications, Best practice & research. **Clinical obstetrics & gynaecology** 29(1), 24-31. 2015.

HARDER A, WUNDERLICH F, MARINOVSKI P. Effects of testosterone on *Heterakis spumosa* infections in mice. **Parasitology**. 105(2):335-42. 1992.

HAVASIOVÁ-REITEROVÁ K, TOMASOVICOVÁ O, DUBINSKÝ P. Effect of various doses of infective *Toxocara canis* and *Toxocara cati* eggs on the humoral response and distribution of larvae in mice. **The journal Parasitology Research**. 81(1):13-7. 1995, doi: 10.1007/BF00932411.

HAYDEN, M.R.; BANKS, W.A. Deficient Leptin Cellular Signaling Plays a Key Role in Brain Ultrastructural Remodeling in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**. 22, 5427. 2021. doi:10.3390/ijms22115427

HEGDE V, DHURANDHAR NV. Microbes and obesity--interrelationship between infection, adipose tissue and the immune system. **Clinical Microbiology and Infection**.;19(4):314-20. 2013 Apr. doi: 10.1111/1469-0691.12157.

HENAO-MEJIA J, ELINAV E, JIN C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. **Nature**. 482: 179–85, 2012.

HEREDIA, R., ROMERO, C., MENDOZA, G. D., PONCE, M., & CARPIO, J. C. Identifying anti-Toxocara IgG antibodies in horses of Mexico. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 70(1), 1–5. 2018. doi:10.1590/1678-4162-9407

HOLLAND, C. Knowledge gaps in the epidemiology of Toxocara: The enigma remains. **Parasitology**, 144(1), 81-94. 2017. doi:10.1017/S0031182015001407

HOLLAND, CELIA & COX, D. Toxocara in the mouse: A model for parasite-altered host behaviour? **Journal of helminthology**. 75. 125-35. 2001. 10.1079/JOH200169.

HOTAMISLIGIL GS. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**. 14;444(7121):860-7. 2006 Dec. doi: 10.1038/nature05485.

HOTEZ PJ, WILKINS PP. Toxocariasis: America's Most Common Neglected Infection of Poverty and a Helminthiasis of Global Importance? **PLOS Neglected Tropical Diseases** 3(3): e400. 2009. doi:10.1371/journal.pntd.0000400

INGALLS AM, DICKIE MM, SNELL GD. Obese, a new mutation in the house mouse. **Journal of Heredity**. 41(12):317-8. 1950. Dec. doi:10.1093/oxfordjournals.jhered.a106073.

JARAMILLO-HERNÁNDEZ DA, SALAZAR GARCÉS LF, PACHECO LGC, PINHEIRO CS, ALCANTARA-NEVES NM. Protective response mediated by immunization with recombinant proteins in a murine model of toxocariasis and canine infection by *Toxocara canis*. **Vaccine**. 7;40(6):912-923. 2022 Feb. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.12.052. Epub 2022 Jan 7.

KAYES SG. Human toxocariasis and the visceral larva *migrans* syndrome: correlative immunopathology. **Chemical Immunology**. 66:99-124. 1997; doi: 10.1159/000058667.

KLIMEK P. et al. Effect of fetal and infant malnutrition on metabolism in older age. **Gerontology** 60(6) 502-7. 2014.

KRONENBERG HM PK, LARSEN PR. Neuroendocrine control of energy stores. **Williams Textbook of Endocrinology**. 11 th:1218-53. 2010.

KURODA E, YOSHIDA Y, EN SHAN B, YAMASHITA U. Suppression of macrophage interleukin-12 and tumour necrosis factor-alpha production in mice infected with

Toxocara canis. **Parasite Immunology**. 23(6):305-11. 2001 Jun; doi: 10.1046/j.1365-3024.2001.00387.x.

LA CAVA A, MATARESE G. The Weight of Leptin in Immunity. **Nature Reviews Immunology**. 4:371–9. 2004. doi: 10.1038/nri1350

LACKEY DE, OLEFSKY JM. Regulation of metabolism by the innate immune system. **Nature Reviews Endocrinology**.;12(1):15-28. 2016 Jan. doi: 10.1038/nrendo.2015.189.

LESCANO, S. A. Z., SANTOS, S. V. dos, ASSIS, J. M. L., & CHIEFFI, P. P. EFFICACY OF NITAZOXANIDE AGAINST *Toxocara canis*: LARVAL RECOVERY AND HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN EXPERIMENTALLY INFECTED MICE. **Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 57(4), 337–341. 2015. doi:10.1590/s0036-46652015000400011

LESCANO, S.Z., QUEIROZ, M.L., CHIEFFI, P.P. Larval recovery of *Toxocara canis* in organs and tissues of experimentally infected *Rattus norvegicus*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. 99, 627–628. 2004

LESCANO, SUSANA A. ZEVALLOS et al. EFFICACY OF NITAZOXANIDE AGAINST *Toxocara canis*: LARVAL RECOVERY AND HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN EXPERIMENTALLY INFECTED MICE. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 4, 2015. doi:10.1590/S0036-46652015000400011.

LESCANO, SUSANA ZEVALLOS et al. Anthelmintics in experimental toxocariasis: effects on larval recovery of *Toxocara canis* and on immune response. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 41, n. 1 2005. p. 21-24. doi:10.1590/S1676-24442005000100006.

LINDENMAIER LB, PHILBRICK KA, BRANSCUM AJ, KALRA SP, TURNER RT, IWANIEC UT. Hypothalamic Leptin Gene Therapy Reduces Bone Marrow Adiposity in ob/LEP Mice Fed Regular and High-Fat Diets. **Frontiers in Endocrinology**. 16; 7:110. 2016 Aug. doi: 10.3389/fendo.2016.00110.

LIU R.S., et al. Childhood Infections, Socioeconomic Status, and Adult Cardiometabolic Risk, **Pediatrics** 137(6), 2016.

LLOYD, S., *Toxocara canis*: the dog. In: Lewis, J.W., Maizels, R.M. (Eds.). *Toxocara and Toxocariasis. Clinical, Epidemiological and Molecular Perspectives*. Institute of Biology, London, pp. 11–24, 1993.

LUMENG CN, BODZIN JL, SALTIEL AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **Journal of Clinical Investigation**.;117:175–84. 2007.

LUTZ TA, WOODS SC. Overview of animal models of obesity. **Current Protocols in Pharmacology**.; Chapter 5:Unit5.61. 2012 Sep

MA G, ROSTAMI A, WANG T, HOFMANN A, HOTEZ PJ, GASSER RB. Global and regional seroprevalence estimates for human toxocariasis: A call for action. **Advances in parasitology**. 109:275-290. 2020. doi: 10.1016/bs.apar.2020.01.011.

MACPHERSON CN. The epidemiology and public health importance of toxocariasis: a zoonosis of global importance. **International Journal for Parasitology**. 43(12-13):999-1008. 2013 Nov. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.07.004.

MAGNAVAL JF, GLICKMAN LT, DORCHIES P, MORASSIN B. Highlights of human toxocariasis. **Korean Journal of Parasitology**. 39:1–11. 2001.

MAIZELS RM. *Toxocara canis*: molecular basis of immune recognition and evasion. **Veterinary Parasitology**. 15;193(4):365-74. 2013 Apr. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.12.032.

MALEKI, BAHMAN ALI KHORSHIDI, MOHAMMAD GORGIPOUR, ALIYAR MIRZAPOUR, HAMIDREZA MAJIDIANI & MASOUD FOROUTAN () Prevalence of *Toxocara* spp. eggs in soil of public areas in Iran: A systematic review and meta-analysis, **Alexandria Journal of Medicine**, 54:2, 97-101. 2018, DOI: 10.1016/j.ajme.2017.06.001

MANCUSO, P. Obesity and lung inflammation. **Journal of Applied Physiology**, 108(3), 722–728. 2010. doi:10.1152/jappphysiol.00781.2009

MARCHIORO, A.A., COLLI, C.M., FERREIRA, E.C., VIOLA, B.M., ARAUJO S.M., FALAVIGNA-GUILHERME, A.L. Risk factors associated with toxoplasmosis and toxocariasis in populations of children from nine cities in southern Brazil. **Journal of Helminthology**, 89, 428–432, 2015.

MARTINS VD, SILVA FC, CAIXETA F, CARNEIRO MB, GOES GR, TORRES L, BARBOSA SC, VAZ L, PAIVA NC, CARNEIRO CM, VIEIRA LQ, FARIA AMC, MAIOLI TU. Obesity impairs resistance to *Leishmania major* infection in C57BL/6 mice. **PLOS Neglected Tropical Diseases**. 10;14(1):e0006596, 2020 Jan. doi: 10.1371/journal.pntd.0006596.

MATARESE G. Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. **European Cytokine Network**. 11(1):7-142000 Mar.

MCSORLEY, H. J., & MAIZELS, R. M. Helminth Infections and Host Immune Regulation. **Clinical Microbiology Reviews**, 25(4), 585–608. 2012. doi:10.1128/cmr.05040-11

MELIOU, M., MAVRIDIS, I.N., PYRGELIS, ES. *et al.* Toxocariasis of the Nervous System. **Acta Parasitologica**. 65, 291–299. 2020. doi:10.2478/s11686-019-00166-1

MENDONÇA LR, FIGUEIREDO CA, ESQUIVEL R, FIACCONE RL, PONTES-DE-CARVALHO CP, BARRETO ML, ALCANTARA-NEVES MN. Seroprevalence and risk factors for *Toxocara* infection in children from an urban large setting in Northeast Brazil. **Acta Tropicaica**. 128(1):90-95. 2013.

MOHAMED EID MM, EL-KOWRANY SI, OTHMAN AA, EL GENDY DI, SAIED EM. Immunopathological changes in the brain of immunosuppressed mice experimentally infected with *Toxocara canis*. **Korean Journal of Parasitology**. 53(1):51-8. 2015 Feb. doi: 10.3347/kjp.2015.53.1.51.

MOREIRA GM, TELMO PDE L, MENDONÇA M, MOREIRA AN, MCBRIDE AJ, SCAINI CJ, CONCEIÇÃO FR. Human toxocariasis: current advances in diagnostics, treatment, and interventions. **Trends in Parasitology**.;30(9):456-64. 2014 Sep. doi: 10.1016/j.pt.2014.07.003.

MOREIRA-SILVA SF, LEÃO ME, MENDONÇA HF, PEREIRA FE. Prevalence of anti-*Toxocara* antibodies in a random sample of inpatients at a children's hospital in Vitória, Espírito Santo, Brazil. **Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 40(4):259-261. 1998.

MOURA MQ, MACEDO MRP, TERTO WDDS, AVILA LFDC, LEIVAS LEITE FP, SCAINI CJ, PINTO NB, CAPELLA GA, STROTHMANN AL, VILLELA MM, BERNE MEA. Detection of *Toxocara canis* DNA in tissues of experimentally infected mice. **Acta Tropica**. 187:51-56. 2018 Nov; doi: 10.1016/j.actatropica.2018.07.017.

NAGAJYOTHI F, ZHAO D, MACHADO FS, WEISS LM, SCHWARTZ GJ, DESRUISSEAU MS, ZHAO Y, FACTOR SM, HUANG H, ALBANESE C, TEIXEIRA MM, SCHERER PE, CHUA SC JR, TANOWITZ HB. Crucial role of the central leptin receptor in murine *Trypanosoma cruzi* (Brazil strain) infection. **The Journal of Infectious Diseases**. 202(7):1104-13. 2010 Oct doi: 10.1086/656189.

NAGAJYOTHI, F., MACHADO, F. S., BURLEIGH, B. A., JELICKS, L. A., SCHERER, P. E., MUKHERJEE, S., TANOWITZ, H. B. Mechanisms of *Trypanosoma*

cruzi persistence in Chagas disease. **Cellular Microbiology**. 14(5), 634–643. 2012. doi:10.1111/j.1462-5822.2012.01764.x

NAVE H, BEUTEL G, KIELSTEIN JT. Obesity-related immunodeficiency in patients with pandemic influenza H1N1. **The Lancet Infectious Diseases**.;11(1):14-5. 2011 Jan. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70304-2.

NEMATIAN J, NEMATIAN E, GHOLAMREZANEZHAD A, ASGARI AA. Prevalence of intestinal parasitic infections and their relation with socio-economic factors and hygienic habits in Tehran primary school students. **Acta Tropica**. 92(3):179-86. 2004 Nov-Dec. doi: 10.1016/j.actatropica.2004.06.010.

NILSON, E. A. F., ANDRADE, R. C. S., BRITO, D. A. & OLIVEIRA, M. L. Custos atribuíveis à obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Publica**. 44 (32), 1-7. 2019. Doi:10.26633/RPSP.2020.32

NILSSON C, RAUN K, YAN FF, LARSEN MO, TANG-CHRISTENSEN M. Laboratory animals as surrogate models of human obesity. **Acta Pharmacologica Sinica**.;33(2):173-81. 2012.

NISHIMURA S, MANABE I, NAGASAKI M, et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. **Nature Medicine**.; 15: 914–920. 2009.

NUNES, Cárís Maroni et al. TOXOCARIASIS: SEROLOGICAL DIAGNOSIS BY INDIRECT ANTIBODY COMPETITION ELISA. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 41, n. 2. pp. 95-100. 1999. Doi:10.1590/S0036-46651999000200006

O'ROURKE RW, WHITE AE, METCALF MD, OLIVAS AS, MITRA P, LARISON WG, et al. Hypoxia-induced inflammatory cytokine secretion in human adipose tissue stromovascular cells. **Diabetologia**; 54:1480–90. 2011.

OECD (2019) The heavy burden of obesity: the economics of prevention. **OECD Health Policy Studies**, OECD Publishing: Paris. <https://doi.org/10.1787/888934007202>.

OLLERO MD, FENOY S, CUÉLLAR C, GUILLÉN JL, DEL AGUILA C. Experimental toxocariosis in BALB/c mice: effect of the inoculation dose on brain and eye involvement. **Acta Tropica**; 105(2): 124-130, 2008. Doi:10.1016/j.actatropica.2007.11.001.

O'LORCAIN P. Prevalence of *Toxocara canis* ova in public playgrounds in the Dublin area of Ireland. **Journal of Helminthology**;68(3):237-41. 1994 Sep. doi: 10.1017/s0022149x00014401.

OTHMAN AA, EL-SHOUBAGY SH, SOLIMAN RH. Kinetics of Foxp3-expressing regulatory cells in experimental *Toxocara canis* infection. **Experimental Parasitology**. 127 (2):454-9. 2011.

PALUDO LM, FALAVIGNA DLM, RUBINSKI-ELEFANT G, GOMES LG, BAGGIO MLM, AMADEI LB, FALAVIGNA-GUILHERME AL. Frequency of *Toxocara* infection in children attended by the health public service of Maringá, South Brazil. **Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**; 49(1):343-348. 2007.

PARSONS, J. C., & GRIEVE, R. B. Effect of Egg Dosage and Host Genotype on Liver Trapping in Murine Larval Toxocariasis. **The Journal of Parasitology**, 76(1), 53. 1990 doi:10.2307/3282627

PELLOUX H, FAURE O. Toxocariasis in adults. **La Revue de Médecine Interne**. 25(3):201-6. 2004.

PINELLI E, DORMANS J, FONVILLE M, VAN DER GIESSEN J. A comparative study of toxocariasis and allergic asthma in murine models. **Journal of Helminthology**. 75(2):137-40. 2001 Jun

PIVETTI-PEZZI P. Ocular toxocariasis. **International Journal of Medical Sciences.** 6(3):129-30. 2009. doi: 10.7150/ijms.6.129.

PIZZOLLA A, OH DY, LUONG S, PRICKETT SR, HENSTRIDGE DC, FEBBRAIO MA, O'HEHIR RE, ROLLAND JM, HARDY CL. High Fat Diet Inhibits Dendritic Cell and T Cell Response to Allergens but Does Not Impair Inhalational Respiratory Tolerance. **PLoS One.**;11(8):e0160407. 2016 Aug 2. doi: 10.1371/journal.pone.0160407.

PRENTICE M., The emerging epidemic of obesity in developing countries. **International journal of epidemiology** 35(1) p.93-99. 2006.

PURNAMASARI, D., BADARSONO, S., MOERSADIK, N., SUKARDJI, K., & TAHAPARY, D. L. Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Clinical Practice Guidelines of the Obesity Clinic, Wellness Cluster Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia. **Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies**, 26(2), 117. 2014.

RASSIER GL, BORSUK S, PAPPEN F, SCAINI CJ, GALLINA T, VILLELA MM, DA ROSA FARIAS NA, BENAVIDES MV, BERNE ME. *Toxocara spp.* seroprevalence in sheep from southern Brazil. **The journal Parasitology Research.**;112(9):3181-6. 2013 Sep. doi: 10.1007/s00436-013-3499-8.

RAULF MK, JORDAN D, AUER H, WARNECKE JM, LEPENIES B, STRUBE C. A new ELISA and western blot technique based on recombinant TES antigen and/or larval antigen for the detection of toxocariasis in humans. **Parasitology.**;148(3):333-340. 2021 Mar. doi: 10.1017/S0031182020002085.

REEVES GM, MAZAHARI S, SNITKER S, LANGENBERG P, GIEGLING I, HARTMANN AM, KONTE B, FRIEDL M, OKUSAGA O, GROER MW, MANGGE H, WEGHUBER D, ALLISON DB, RUJESCU D, POSTOLACHE TT. A Positive Association between *T. gondii* Seropositivity and Obesity. **Frontiers in Public Health.** Dec 25; 1:73. 2013. doi: 10.3389/fpubh.2013.00073.

REEVES, G. M., MAZAHERI, S., SNITKER, S., LANGENBERG, P., GIEGLING, I., HARTMANN, A. M. POSTOLACHE, T. T. A Positive Association between *T. gondii* Seropositivity and Obesity. **Frontiers in Public Health**, 1, 2013. doi:10.3389/fpubh.2013.00073

REITEROVÁ K, TOMASOVICOVÁ O, DUBINSKÝ P. Influence of maternal infection on offspring immune response in murine larval toxocariasis. **Parasite Immunology**; 25(7): 361-368. 2003. Doi:10.1046/j.1365-3024.2003.00642.x

RESENDE NM, GAZZINELLI-GUIMARÃES PH, BARBOSA FS, OLIVEIRA LM, NOGUEIRA DS, GAZZINELLI-GUIMARÃES AC, GONÇALVES MT, AMORIM CC, OLIVEIRA FM, CALIARI MV, RACHID MA, VOLPATO GT, BUENO LL, GEIGER SM, FUJIWARA RT. New insights into the immunopathology of early *Toxocara canis* infection in mice. **Parasites & Vectors**. 2;8:354. 2015 Jul. doi: 10.1186/s13071-015-0962-7.

REVELO XS, GHAZARIAN M, CHNG MH, et al. Nucleic Acid-Targeting Pathways Promote Inflammation in Obesity-Related Insulin Resistance. **Cell Reports**. 16: 717–730. 2015.

RODOLPHO JMA. et al. Expression of the costimulatory molecules CD80, C86 and MHC II in Eosinophil, during the peak of eosinophilia in the syndrome larva *migrans*. **Bio Technology - Elixir International Journal**. 66:2016-2021. 2014.

RODRIGUES E FONSECA G, BAPTISTA DE MELO G, MARTINS DE PAULA F, MELLO MALTA F, BORGES GRYSCHER RC, ZEVALLOS LESCANO SA. Toxocara DNA amplification in serum and tissue samples in BALB/c mice. **Molecular and Biochemical Parasitology**; 246:111429. 2021 Nov. doi: 10.1016/j.molbiopara.2021.111429.

ROSTAMI A, RIAHI SM, HOLLAND CV, TAGHIPOUR A, KHALILI-FOMESHI M, FAKHRI Y, OMRANI VF, HOTEZ PJ, GASSER RB. Seroprevalence estimates for toxocariasis in people worldwide: A systematic review and meta-analysis. **PLOS**

Neglected Tropical Diseases. 19;13(12):e0007809. 2019 Dec. doi: 10.1371/journal.pntd.0007809.

RUBINSKY-ELEFANT G, HIRATA CE, YAMAMOTO JH, FERREIRA MU. Human toxocariasis: diagnosis, worldwide seroprevalences and clinical expression of the systemic and ocular forms. **Annals of tropical medicine and parasitology.** 104: 3-23, 2010.

SAKI J, ESKANDARI E, FEGHHI M. Study of toxoplasmosis and toxocariasis in patients suffering from ophthalmic disorders using serological and molecular methods. **International Ophthalmology.** 40(9):2151-2157. 2020 Sep. doi: 10.1007/s10792-020-01393-6.

SANCHEZ M. et al. Childhood Obesity: A Role for Gut Microbiota? **International journal of environmental research and public health** 12(1) (2014) 162-175.

SANTARÉM VA, LELI FNC, RUBINSKY-ELEFANT G, GIUFFRIDA R. Protective and risk factors for toxocariasis in children from two different social classes of Brazil. **Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.** 53(2):67-72. 2011.

SANTARÉM VA, RUBINSKY-ELEFANT G, CHESINE PAF, LELI FNC. Toxocaríase canina e humana. **Veterinária e Zootecnia.** 16(3):437-447, 2009

SANTOS PC, LEHMANN LM, LORENZI C, HIRSCH C, TELMO PL, MATTOS GT, CADORE PS, KLAFKE GB, BERNE ME, GONÇALVES CV, SCAINI CJ. The Seropositivity of *Toxocara spp.* Antibodies in Pregnant Women Attended at the University Hospital in Southern Brazil and the Factors Associated with Infection. **PLoS One** 6;10(7):e0131058. . 2015 Jul. doi: 10.1371/journal.pone.0131058.

SANTOS PC, TELMO PL, LEHMANN LM, MATTOS GT, KLAFKE GB, LORENZI C, HIRSCH C, LEMOS L, BERNE MEA, GONÇALVES CV, SCAINI CJ. Risk and other factors associated with toxoplasmosis and toxocariasis in pregnant women from southern Brazil. **Journal of Helminthology.** 91(5):534-538. 2017 Sep. doi: 10.1017/S0022149X16000481.

SARNÁGLIA GD, COVRE LP, PEREIRA FE, DE MATOS GUEDES HL, FARIA AM, DIETZE R, RODRIGUES RR, MAIOLI TU, GOMES DC. Diet-induced obesity promotes systemic inflammation and increased susceptibility to murine visceral leishmaniasis. **Parasitology**. 143(12):1647-55. 2016 Oct. doi:10.1017/S003118201600127X

SARNÁGLIA, G. D., COVRE, L. P., PEREIRA, F. E. L., DE MATOS GUEDES, H. L., FARIA, A. M. C., DIETZE, R., GOMES, D. C. O. Diet-induced obesity promotes systemic inflammation and increased susceptibility to murine visceral leishmaniasis. **Parasitology**. 143(12), 1647–1655. 2016. doi:10.1017/s003118201600127x

SAVIGNY DH. In vitro maintenance of *Toxocara canis* larvae and a simple method for the production of Toxocara ES antigens for use in serodiagnostic tests for visceral larva migrans. **Journal of Parasitology**. 61(4): 781-782. 1975. Doi:10.2307/3279492. PMID:1165568.

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. **Journal of Parasitology**. 61(4):781-2. 1975 Aug

SCHOENARDIE ER, SCAINI CJ, BROD CS, PEPE MS, VILLELA MM, MCBRIDE AJ, BORSUK S, BERNE ME. Seroprevalence of Toxocara infection in children from southern Brazil. **Journal of Parasitology**. 99(3):537-9. 2013 Jun. doi: 10.1645/GE-3182.

SCHOENARDIE ER, SCAINI CJ, PEPE MS, BORSUK S, DE AVILA LF, VILLELA M, BERNE ME. Vertical transmission of *Toxocara canis* in successive generations of mice. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**.;22(4):623-6. 2013 Oct-Dec. doi: 10.1590/S1984-29612013000400030.

SEARL SS, MOAZED K, ALBERT DM, MARCUS LC. Ocular toxocariasis presenting as leukocaria in a patient with low ELISA titer to *Toxocara canis*. **Ophthalmology**. 88: 1302-6. 1981

SINGER C, NEAGOE D, COȘOVEANU S, PUIU I, OANCEA G. Severe Toxocariasis in Children-Diagnostic Difficulties. **Current Health Sciences Journal**. 42(4):413-416. 2016. doi:10.12865/CHSJ.42.04.12

SMITH H, HOLLAND C, TAYLOR M, MAGNAVAL JF, SCHANTZ P, MAIZELS R. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. **Trends in Parasitology**. 25:182–188, 2009.

SMITH, H.; HOLLAND, C.; TAYLOR, M.; MAGNAVAL, J-F.; SCHANTZ, P.; MAIZELS, R. How common is human toxocariasis? Towards standardizing our knowledge. **Trends in Parasitology**, v.25, n.4, p.182-188, 2009.

SOUZA RF, DATTOLI VCC, MENDONÇA LR, JESUS JR, SANTANA TB, CARVALHO C, SANTOS NM, BARROUIN-MELO SM, ALCANTARA-NEVES NM. Prevalência e fatores de risco da infecção humana por *Toxocara canis* em Salvador, Estado da Bahia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 44(4):516-519. 2011.

SPRENT, J.F.A. On the migratory behaviour of the larvae of various *Ascaris* species in white mice. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 90: 165--176. 1952.

STRUBE C, HEUER L, JANECEK E. *Toxocara spp.* infections in paratenic hosts. **Veterinary Parasitology**. 15;193(4):375-89. 2013 Apr. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.12.033.

SUZUKI, Y., K. NAKAHARA, ET AL. Sex difference of hyperinsulinemia in the C57BL/6J-Daruma (obese) mouse. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v.79, n.7, Jul 28, p.1284-1293. 2017.

SWENNE CL, LINDHOLM C, BOROWIEC J, CARLSSON M. Surgical-site infections within 60 days of coronary artery by-pass graft surgery. **Journal of Hospital Infection**: 57: 14–24. 2004.

TAIRA K, SAEED I, PERMIN A, KAPEL CM. Zoonotic risk of *Toxocara canis* infection through consumption of pig or poultry viscera. **Veterinary Parasitology**. 121(1-2):115-24. 2004.

TAKAMOTO M, OVERTON KS, BEHM CA, SUGANE K, YOUNG IG, MATTHAEI KI. Eosinophilia, parasite burden and lung damage in *Toxocara canis* infection in C57Bl/6 mice genetically deficient in IL-5. **Immunology**. 90(4):511-7. 1997 Apr. doi: 10.1046/j.1365-2567.1997.00208.x.

TEIXEIRA CR, CHIEFFI PP, LESCANO SAZ, SILVA EOM, FUX B, CURY MC. Frequency and risk factors for toxocariasis in children from a pediatric outpatient center in southeastern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. 48(5):251- 255. 2006.

TEIXEIRA ML, ROSSI LP, FREITAS L, GASPARIN N, PIVA S, FUENTEFRIA AM. Prevalence of *Toxocara canis* infection in public squares of the Concórdia City, Santa Catarina. Brazil. **Parasitología latino-americana** 2008; 63(1-2)69-71. Trop Dis. 2009;3:e400.

VARGA O, HARANGI M, OLSSON IA, HANSEN AK. Contribution of animal models to the understanding of the metabolic syndrome: a systematic overview. **Obesity Reviews**. 11(11):792-807. 2010.

WALCHER, D. L., CRUZ, L. A. X., DE LIMA TELMO, P., MARTINS, L. H. R., DA COSTA DE AVILA, L. F., BERNE, M. E. A., & SCAINI, C. J. *Lactobacillus rhamnosus* reduces parasite load on *Toxocara canis* experimental infection in mice, but has no effect on the parasite in vitro. **Parasitology Research**, 117(2), 597–602. 2017. doi:10.1007/s00436-017-5712-7

WAMMES L. J. et al. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. **The Lancet Infectious Diseases**v. 14, p. 1150–62, 2014.

WANG B, CHANDRASEKERA PC, PIPPIN JJ. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. **Current Diabetes Reviews.** 10(2):131-45, 2014.

WATANABE, S., S. KUMAZAKI, ET AL. A High-Fat and High-Cholesterol Diet Induces Cardiac Fibrosis, Vascular Endothelial, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in SHRSP5/Dmcr Rats. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis,** v.25, n.5, May 1, p.439-453. 2018

WEBSTER GA. A Report On *Toxocara canis* Werner, 1782. **Canadian Journal of Veterinary Research.** 22(8):272-279. 1958.

WEBSTER, GLORIA. On prenatal infection and the migration of *Toxocara canis* Werner, 1782 in dogs. **Canadian Journal of Zoology.** 36. 435-440. 10.1139/z58-038. 2011.

WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, ROSENBAUM M, LEIBELRL, FERRANTE JR AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation;** 112:1796–808. 2003

WENTWORTH JM, NASELLI G, BROWN WA, DOYLE L, PHIPSON B, SMYTH GK, et al. Pro-inflammatory CD11c+CD206+ adipose tissue macrophages are associated with insulin resistance in human obesity. **Diabetes;** 59:1648–56. 2010

WONG, T., HILDEBRANDT, M. A., THRASHER, S. M., APPLETON, J. A., AHIMA, R. S., & WU, G. D. (2007). Divergent Metabolic Adaptations to Intestinal Parasitic Nematode Infection in Mice Susceptible or Resistant to Obesity. **Gastroenterology,** 133(6), 1979–1988.

WOODHALL DM, FIORE AE. Toxocariasis: A Review for Pediatricians. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.;**3(2):154-9. 2014 Jun. doi: 10.1093/jpids/pit066.

WHO. World Health Organization. Obesity and overweight [internet]. [acesso em 2021 Dez 02]. Disponível em: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/obesity>.

WOF. **World Obesity Federation** (2017) The costs of the consequences. <https://www.worldobesity.org/resources/resourcelibrary/calculating-the-costs-of-the-consequences-of-obesity>.

WU T, BOWMAN DD. Visceral larval migrans of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* in non-canid and non-felid hosts. **Advances in parasitology**;109:63-88. 2020. doi: 10.1016/bs.apar.2020.02.001.

XI WG, JIN LZ. A novel method for the recovery of *Toxocara canis* in mice. **Journal of Helminthology**;72(2):183-4. 1998 Jun. doi: 10.1017/s0022149x00016382. PMID: 9687601.

ZAVALA G.A., GARCIA O.P., CAMPOS-PONCE M., RONQUILLO D., CAAMANO M.C., DOAK C.M., ROSADO J.L., Children with moderate-high infection with *Entamoeba coli* have higher percentage of body and abdominal fat than non-infected children, **Pediatric obesity** 2015.

1 4 - CONCLUSOES GERAIS

2 Nas condições experimentais estudadas, ao comparar os dois períodos de
3 infecção em camundongos ob/LEP obesos, conclui-se que:

4 - O padrão de migração de larvas de *Toxocara canis* em camundongos ob/LEP
5 obesos com 48 horas de infecção é hepatopulmonar, com acúmulo nos pulmões, e nos
6 camundongos com 35 dias de infecção a migração é neurotrópica.

7 - Houve uma grande presença de larvas de *Toxocara canis* nos globos oculares
8 dos camundongos com 35 dias de infecção

9 - A intensidade média de infecção de *T. canis* nos camundongos *ob/LEP* com 48
10 horas e 45 dias de infecção se mantém semelhante, sugerindo dificuldade desse modelo
11 experimental em controlar o parasitismo em um período mais prolongado da infecção.

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

COMISSÃO DE ÉTICA EM USO ANIMAL

Universidade Federal do Rio Grande
 Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação - PROESP
ceua@furg.br <http://www.proesp.furg.br>



CERTIFICADO Nº P032/2020

Certificamos que o projeto intitulado "Avaliação do efeito do probiótico *Lactobacillus acidophilus* sobre a intensidade de infecção por *Toxocara canis* em camundongos obesos", protocolo nº 23116.002378/2020-06, sob a responsabilidade de Carlos James Scaini - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi APROVADO pela COMISSÃO DE ÉTICA EM USO ANIMAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE (CEUA-FURG), em reunião de 29 de julho de 2020 (Ata 008/2020).

A CEUA lembra aos pesquisadores que qualquer alteração no protocolo experimental ou na equipe deve ser encaminhada à comissão para avaliação e aprovação. Um relatório final deve ser enviado à CEUA no término da vigência do seu projeto.

CEUA Nº	Pq010/2020
COLABORADORES AUTORIZADOS A MANIPULAR OS ANIMAIS	Livia Silveira Munhoz, Lourdes Helena Rodrigues Martins, Márcia Cristiane Feltrin Dias de Souza
VIGENCIA DO PROJETO	31/12/2022
ESPECIE/ LINHAGEM / RAÇA	Camundongo <i>inbred</i> e <i>Knock-out</i>
NÚMERO DE ANIMAIS	10 <i>inbred</i> e 20 <i>Knock-out</i>
PESO/ IDADE	16 semanas; 25-30 g <i>inbred</i> ; 35-40 g <i>Knock-out</i>
SEXO	machos
ORIGEM	Biotério da Faculdade de Nutrição da UFPel
ENVIO DO RELATÓRIO PARCIAL	Janeiro 2021; janeiro 2022
ENVIO DO RELATÓRIO FINAL	Janeiro de 2023

Rio Grande, 13 de agosto de 2020.

Alice Teixeira Meirelles Leite
 Coordenadora da CEUA-FURG