

COMPORTAMENTO DA EOSINOFILIA APÓS O TRATAMENTO DAS GEOHELMINTOSES

Marta Maria Bozóti (*)

A eosinofilia sanguínea após o tratamento anti-helmíntico específico se comportou numa amostragem de 57 crianças da seguinte forma:

Na ascaridíase isolada ou associada à tricuriase a hipereosinofilia parasitária ou descia uniformemente após o tratamento, ou houve primeiro uma exacerbação que durava até a terceira semana após a erradicação da parasitose, descedo em seguida. Em ambos os casos houve normalização do hemograma em dois meses.

Na associação ascaridíase/ancilostomiase também são possíveis dois tipos de comportamento da eosinofilia após tratamento eficaz: ou vai diminuindo a hipereosinofilia, logo em seguida à expulsão dos parasitos, ou há no primeiro mês um aumento da hipereosinofilia (geralmente mais acentuado na primeira semana que se segue ao tratamento), para diminuir após o fim do primeiro mês progressivamente até desaparecer.

Na estrogiloidíase e na associação ascaridíase/estrogiloidíase há diminuição constante da hipereosinofilia logo após o tratamento e o hemograma se normaliza em cerca de dois meses.

Na tricuriase, a hipereosinofilia, aliás já discreta, diminui pouco com o tratamento.

Na ancilostomiase e na associação ancilostomiase/tricuriase a hipereosinofilia ou desce após o tratamento gradativo e lentamente, ou primeiro há uma exaltação temporária nas primeiras três semanas após a terapêutica, para diminuir em seguida. Na associação ancilostomiase/estrogiloidíase também se encontram esses dois tipos de comportamento da hipereosinofilia verminótica, mas a exacerbação da hipereosinofilia, que ocorre na metade dos casos, só dura duas semanas; a regressão eosinofílica ocorre dois meses após o tratamento.

Nas tri e tetraeparasitoses a involução pós-terapêutica da hipereosinofilia é irregular e a normalização das taxas sanguíneas de eosinófilos é sempre arrasada, principalmente nas associações ascaridíase/estrogiloidíase/ancilostomiase e nas tetraeparasitoses.

Selecionamos, para observar a evolução da eosinofilia após tratamento anti-helmíntico específico, crianças afetadas de uma ou mais das seguintes geohelmintoses: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Necator americanus* ou *Ancylostoma duodenale* e *Strongyloides stercoralis*.

Durante todo o período de estudo permaneceram estas crianças sob rigoroso controle médico, a fim de descartar eventuais hipereosinofilias não parasitárias, assim como qualquer fator eosinopeniante, prevenindo desta forma o falseamento dos resultados. Além do controle clínico diá-

* Bolsista do Conselho Nacional de Pesquisas.
Recebido para publicação em 19.1.1973.

rio, foram as crianças submetidas a diversos exames laboratoriais: ovoidoscópias repetidas (métodos de Baermann-Moraes, Richie, Willis, Hoffmann, Pons e Janer), protozooscopia, coprocultura, hemogramas repetidos, determinação da VSH, proteinograma, abreugrafia, reação de Mantoux ou PPD, pesquisa de bacilo difteróide nas secreções de orofaringe e, eventualmente, hemocultura.

Os antihelmínticos usados, em posologia concordante com o peso do paciente, além de serem específicos, sabidamente não afetam a fórmula leucocitária, não influenciando, portanto, na evolução da eosinofilia. O resultado do tratamento foi controlado por 5 ou 6 exames ovoidoscópicos, para garantir a cura da parasitose e excluir a reinfestação, por um período mais ou menos prolongado (1 a 3 meses), durante o qual também foram realizados sucessivos hemogramas, em quantidade necessária para atingir o objetivo principal desta pesquisa.

Iniciamos o estudo em 162 crianças (Instituto Fernandes Figueira e Casa da Criança) afetadas por nematelmintos, das quais praticamente a metade foi afastada por apresentar um ou mais fatores que poderiam influenciar, excetuando o fator individual e o parasitário, na eosinofilia exibida. Pelo mesmo motivo, ao decorrer da experiência, descartamos ainda vários casos, restando assim 57, cujos resultados passaremos a apresentar.

ASCARIDIASE

Trata-se de nematelmintose causada pelo *Ascaris lumbricoides*, parasito monoxeno de evolução parcialmente tissular.

O ciclo do parasito, que se completa em 2 a 2 e meio meses, se inicia pela ingestão pelo homem dos ovos infecciosos, dos quais, pela ação dos sucos digestivos, se liberam as larvas. As larvas, atravessando a mucosa intestinal, atingem, dentro de uma semana após a ingestão, os pulmões — podendo chegar aí quer através da circulação portal, passando pelo fígado, veias suprahepáticas, veia cava e coração direito, quer através dos vasos linfáticos, passando pelo canal torácico, veia cava e coração direito. Permanecem as

larvas no aparelho respiratório por cerca de 10 dias, durante os quais sofrem mudas e realizam a seguinte migração: no pulmão as larvas atravessam os alvéolos, atingindo os bronquíolos, brônquios e finalmente a traquéia. A síndrome de Loeffler ocorre na fase pulmonar entre o 9º e 12º dia após a ingestão dos ovos, e neste período de migração larvar constata-se eosinofilia marcada no escarro e no sangue; só aparece na primo-infecção. Passando a faringe, a partir da traquéia, as larvas descem pelo esôfago e estômago até chegar ao seu habitat, na luz do intestino delgado, onde sofrem muda para finalmente se transformarem em adultos através da diferenciação sexual. A fase de migração no tubo digestivo até ocorrer a localização leva de 6 a 10 dias. O estágio adulto é alcançado, por sua vez, entre o 25º e 30º dia após a ingestão dos ovos. As fêmeas adultas iniciam a postura de ovos, que serão encontrados nas fezes do portador a partir do 40º dia da infestação. Estes ovos não são embrionados ainda, mas após 10-12 dias no solo propício sofrem muda, dando primeira larva rabditóide, e uma semana após nova muda, dando segunda larva rabditóide, que é a forma infestante (ovos infecciosos).

As localizações ectópicas do *ascaris* não são incomuns (vias biliares, vesícula, fígado, canais pancreáticos, pleura, miocárdio, apêndice, rim, sistema nervoso central e meninges, peritônio, conduto auditivo, fossas lacrimais, laringe, etc.).

Os métodos preferenciais para diagnóstico dos ovos nas fezes são o de Hoffmann, Pons e Janer e o método direto.

Eosinofilia na ascaridíase de migração habitual

Após uma fase de latência, surge o aumento do número de eosinófilos no sangue circulante na ascaridíase em torno do 6º dia após a infecção, atingindo cifras elevadas na fase êntero-pulmonar (larvas no fígado, pulmões, etc.). O grau máximo da eosinofilia é encontrado entre o 15º e 20º dia da infecção, durante ou logo após a passagem tecidual. Após o 20º dia da infecção a curva da eosinofilia tende a decrescer, atingindo os valores habituais encontrados na ascaridíase crônica ou in-

testinal entre o 30º e 35º dia da infestação. Logo a seguir constata-se a positividade coprológica. Nesta fase, em que os exames de fezes já são positivos, encontra-se aumento dos eosinófilos circulantes em cerca de 43% dos indivíduos, predominando as hipereosinofilia baixas (praticamente 2/3 dos casos) e médias (1/3 dos casos). A hipereosinofilia grave é muito rara. A média de eosinofilia computando todos os casos de ascaridíase intestinal é de 10%. Nos casos de infestações mínimas por tempo prolongado, ou naqueles em que a capacidade reacional do hospedeiro é baixa, é comum a ausência de hipereosinofilia.

Com o decorrer do tempo, a hipereosinofilia persiste em geral, embora com valores baixos, por períodos prolongados (meses); porém a persistência de uma hipereosinofilia significativa além de 3 semanas após a fase pulmonar é rara.

Pelo que parece, não há paralelismo entre a eosinofilia e as queixas "alérgicas" na ascaridíase: numa pesquisa recente, elas tiveram a mesma freqüência que nas outras doenças.

Em geral, a intensidade de parasitismo aumenta a eosinofilia pelo aumento das substâncias tóxicas produzidas. Mas, trata-se de um fenômeno complexo: assim, na ascaridíase parece haver um limiar a partir do qual aparecerá a hipereosinofilia; ultrapassando este limiar, o número de parasitos intervêm para estabelecer uma curva complexa, primeiro ascendente (proporcional à densidade parasitária), até atingir um platô, para descer em seguida com relativa rapidez.

A toxina do *áscaris* é um agente antigênico poderoso, dando manifestações histaminiformes com aumento da eosinofilia. A queratina da larva também constitui substância eosinofilotática, dando lesões hepáticas e pulmonares na migração (infiltrados eosinofílicos locais, síndrome de Loeffler). A eosinofilia tissular da síndrome de Loeffler precede a eosinofilia sanguínea, e é redutível por arsenicais. A mucosa intestinal também reage com inflamação e infiltrado eosinofílico à presença dos vermes, e aumenta o conteúdo de eosinófilos também no suco duodenal

e fezes. Tanto a ação irritativo-inflamatória tecidual local, como a eosinofilia sanguínea decorrente da irritação medular se fazem através da sensibilização do hospedeiro ao produto tóxico do verme. Do *Ascaris lumbricoides* foram isolados vários tipos de substâncias antigênicas (ácidos graxos, polissacárides, etc.); no soro dos indivíduos parasitados podem ser demonstrados vários anticorpos, como precipitinas e anticorpos de fixação do complemento.

O eosinófilo tem ação anti-histaminica, neutralizando o excesso de histamina produzida pelos mastócitos sob a ação das toxinas alergizantes a longo prazo, secretadas pelo *áscaris*.

Quanto às associações verminóticas da ascaridíase, verifica-se efeito conjugado sobre a eosinofilia: ocorre potencialização dos efeitos eosinofilizantes isolados nas associações *áscaris/ancilostomídeo* e *áscaris/tricuris*; na associação *áscaris/estrongiloides* ocorre maior número de casos de hipereosinofilia baixas e menor número de casos de hipereosinofilia altas que na *estrongiloidíase* isolada, denotando um efeito inibidor que a presença do *áscaris* causa sobre a hipereosinofilia desenvolvida pelo *estrongiloides*, verme sabidamente das mais hipereosinofilizantes.

O tetramisol (ciclato ou cloridrato) é a droga de escolha no tratamento da ascaridíase, exceto nos casos de oclusão ou subocclusão intestinal, onde se usa a piperazina. O tetramisol (di-1-6-fenil-2,3,5,6-tetra-hidroimidazo-(2-1-b)-tiazol) não afeta o hemograma dos indivíduos não parasitados. 130 mg do ciclato correspondem a 80 mg do cloridrato, e uma dose única do sal, administrada após o jantar, proporciona cura parasitológica em cerca de 90% dos casos. Damos 40 mg de cloridrato de tetramisol para as crianças com menos de 10 kg, 80 mg entre 10-25 kg e 160 mg acima de 25 kg. A repetição desta dose com uma semana de intervalo é optativa.

A piperazina, além de atualmente não mais constituir a substância de escolha para o tratamento, tem o inconveniente para o presente trabalho de poder provocar, devido a reações alérgicas, uma elevação momentânea dos eosinófilos circulantes. Reduz muitas vezes as hipereo-

sinofilia não parasitárias, parece não modificar as hipereosinofilia parasitárias, exceto na filariose e na ascaridíase, onde, por sua ação sobre os vermes, exerce ação hipereosinofilizante no início, para algumas semanas depois tornar a redução da eosinofilia progressiva e definitiva. Esta diminuição da hipereosinofilia se deve à destruição e reabsorção dos parasitos, que param de liberar substâncias eosinofilógenas, conjugada à ação própria da piperazina (independente da anti-helmíntica) que acarreta hiperfunção suprarrenal e conseqüente diminuição do número de eosinófilos sanguíneos. É bem verdade que o ACTH não reduz a hipereosinofilia em vigência de ascaridíase — ou outra parasitose — (teste de Thorn), principalmente em crianças.

O controle de cura é feito através de 3 exames parasitológicos realizados com intervalo semanal ou no 10º, 11º e 12º dias após o tratamento da ascaridíase: sendo os 3 resultados coprológicos negativos, garante-se a cura parasitológica, salvo reinfestação.

Passaremos a interpretar os nossos casos de ascaridíase, puros ou em associação, em 15 crianças em bom estado nutricional e 11 com desnutrição de 1º grau. A capacidade eosinofilogênica e o aspecto da evolução da curva eosinofílica das crianças levemente desnutridas era similar às bem nutridas, não havendo necessidade de separar os dois grupos para efeito de interpretação dos dados. Observe-se que a expressão "bem nutrido" é mais um critério de peso e não podemos levá-la a "strictu sensu" num indivíduo parasitado que deve ser fatalmente carente nem que seja só pela má-absorção causada pela presença dos vermes infestantes.

Na ascaridíase pura e na associação ascaridíase/tricuríase as eosinofilia moderadas eram as mais frequentes. Logo após o tratamento, esta hipereosinofilia se comportou de duas maneiras distintas: ou desceu uniformemente logo em seguida ao tratamento ou nas primeiras duas semanas sofreu uma exacerbação temporária geralmente discreta; entretanto, a partir da 3ª semana após o tratamento, a eosinofilia descia gradativamente até se normalizar cerca de 8 semanas após a administração terapêutica eficaz.

A potencialização da hipereosinofilia pela soma dos efeitos do tricuris e do áscaris foi bem notável.

Na associação ascaridíase/ancilostomíase a potencialização da capacidade eosinofilogênica era muito intensa. Ao decorrer do 1º mês após tratamento praticamente simultâneo de ambas as parasitoses, houve, em metade dos casos, aumento da eosinofilia observada anteriormente ao tratamento (provavelmente por ação do produto químico sobre os parasitos ou pela influência do ancilostomídeo). Este aumento da eosinofilia geralmente é mais notável uma semana após o tratamento. Na outra metade dos casos a eosinofilia já diminuiu no 1º mês, a partir do qual, a curva de declive foi patente em todos os casos.

Na associação de estrogiloidíase à ascaridíase, na nossa série, a eosinofilia constatada antes de tratamento simultâneo era de média intensidade. Após o tratamento a queda das cifras é nítida e se processa duas semanas após a administração da droga, voltando a eosinofilia ao normal após 1 mês.

Nos casos em que ocorreu associação de 3 ou 4 parasitos, a curva de queda dos eosinófilos após o tratamento era mais arrastada, demorando mais os eosinófilos a retornarem aos níveis baixos. Isso em parte se deve ao tratamento conjugado das condições nutritivas, pois a maioria, se não a totalidade das crianças poliparasitadas é desnutrida, e ao receber os respectivos anti-helmínticos, providencia-se a melhora do estado de carência alimentar. Tal melhora, sabe-se, acarreta "de per se" uma eosinofilia que faz parte da síndrome de recuperação nutricional e se exhibe da 3ª a 9ª semana após a realimentação.

TRICURIÁSE

Após a ingestão de alimentos contaminados com ovos de *Trichuris trichiura*, estes, chegando no intestino (região ileocecal) perdem o envólucro e a larva libertada sofre uma seqüência de mudas durante cerca de um mês, transformando-se em verme adulto. Os adultos habitualmente se localizam na mucosa e na luz do ceco e ileo terminal; mais raramente podem ser encontrados no apêndice, cólon

ascendente e reto. A extremidade cefálica do tricuris se introduz na mucosa, podendo acarretar ulcerações locais pela produção de substâncias liticas. Nas paredes das úlceras encontram-se infiltrados eosinófilos. O verme adulto tem uma sobrevivência de até 6-8 anos, durante os quais produz ovos que podem ser constatados ao exame de fezes, sendo os métodos parasitológicos preferenciais os de Willis, Hoffman e Pons e Janer; a retossigmoidoscopia também é usada.

A tricocefaliase é de caráter geralmente benigno em nosso meio, exceto nas infestações maciças em crianças desnutridas, nas quais poderá ocasionar anemia, prolapso retal e disenteria. A retite por *Trichuris*, isto é, o prolapso retal com diarreia e enterorragia exige tratamento.

Para o tratamento da tricuriase foi preconizado o método de Basnuevo, que consta de uma série básica de 3 enemas com hexilresorcinol. Prepara-se o clister contendo 2 g de hexilresorcinol, 100 ml de mucilagem de acácia e 900 ml de água destilada, aplicando na dose de 30 a 40 ml da solução por kg de peso por vez. Antes da aplicação de cada clister, que poderá ser feita de 3 em 3 dias ou em dias alternados, procede-se a lavagens evacuadoras e à untura perianal com vaselina. Este método é bem tolerado e eficaz, podendo eventualmente ser repetido.

O emprego do iodeto de ditiazanina encontrou várias contra-indicações, inclusive a sua capacidade eosinopeniante.

Apenas cerca de 40% dos indivíduos afetados por tricuriase exhibe hipereosinofilia, que geralmente é de caráter fraco ou moderado. Isto é compreensível, pois o parasito permanece durante o seu ciclo no tubo digestivo do homem, em contato tecidual mínimo. Nos casos graves podem ser constatadas eosinofilias de até 25-30%. Quanto às associações parasitárias, os dados parecem evidenciar que o tricuris potencializa as hipereosinofilias causadas pelo *ascaris* e pelos ancilostomídeos, mas inibe as grandes hipereosinofilias pelo estrongilóides.

Em nossa casuística, a eosinofilia observada antes do tratamento, em casos de

tricuriase pura, era moderada; no primeiro mês após o tratamento a modificação da intensidade da eosinofilia era insignificante.

Nos casos de associação tricuris/ancilostomídeo, as taxas de eosinofilia observadas antes do tratamento não eram mais altas que na tricuriase isolada (eosinofilias fracas ou moderadas), conforme seria o esperado, mas o número de casos é pequeno para tirar ilações. Entretanto, após o tratamento, observa-se uma ascensão nítida da eosinofilia já no 7º dia, sendo tal ascensão duradoura (cerca de 1 mês) e motivada sem dúvida pela expulsão concomitante, mediante tratamento específico, dos ancilostomídeos (ver a explicação de tal fenômeno na parte referente a ancilostomíase). Este aumento da eosinofilia após o tratamento era mais acentuado nos casos em que havia desnutrição concomitante, perfazendo o quadro de eosinofilia pós-tratamento da síndrome de desnutrição, que ocorre a partir da 3ª semana da recuperação. É lógico que para a melhoria do estado nutricional contribuiu também a expulsão dos vermes.

Nos 2 casos de associação tricuris/estrongilóides a eosinofilia antes do tratamento era acentuada num, moderada noutro.

O comportamento da associação *ascaris*/tricuris é discutida na parte referente a ascariíase, assim como o dos casos de tri e tetraparasitismo.

Os casos computados para efeito de observação da evolução da eosinofilia na tricuriase e suas associações foram 17 crianças em bom estado nutricional e 14 com desnutrição de primeiro grau.

ANCILOSTOMÍASE

As duas espécies de ancilostomídeos que interessam a parasitologia médica são o *Ancylostoma duodenale* e o *Necator americanus*; este último é mais comum no Brasil e é de terapêutica mais difícil. O *Ancylostoma brasiliense* e o *Ancylostoma caninum* raramente são encontrados no intestino humano.

Estes parasitos monoxenos e sem heterogamia são de evolução parcialmente tissular, comportando em seu ciclo, na maioria das vezes, uma fase pulmonar. A larva rabditóide oriunda do ovo se transforma no exterior em larva filariforme, que é a forma infestante. Penetrando ativamente na pele, onde produz uma reação inflamatória, em cerca de 40 minutos a maioria das larvas filariformes já atingiu o derma. Algumas horas após, continuando a penetração larvar, através do córion e do tecido celular subcutâneo, são alcançados os capilares linfáticos ou sanguíneos. A esta altura parte das larvas sucumbe pela ação das células linfáticas que se fixam à sua cutícula, encapsulando-as. As larvas sobreviventes chegam, através dos gânglios linfáticos, ao duto torácico e daí caem na corrente circulatória. Passando do coração direito aos pulmões, as larvas perfuram os capilares e caem nos alvéolos. Sobem a árvore brônquica através do muco e auxiliados pelo movimento ciliar, podendo então ser expelidos pela tosse para o exterior, onde morrem. Entretanto, as larvas não expelidas, em 2-5 dias de migração ascendente a partir dos bronquíolos, já se encontram na traquéia, sendo deglutidas a seguir e indo se localizar no intestino. De preferência no duodeno, mas também no jejuno e partes altas do íleo, os vermes atingem a maturidade e vivem por 1-2 anos (alguns autores atestam uma longevidade de até 10 anos!) O desenvolvimento do helminto desde a sua penetração até o amadurecimento leva cerca de 40 dias. Os ovos resultantes da postura das fêmeas encontram-se nas fezes a partir da 7ª semana da infestação, quando surgem também os sintomas gastro-intestinais, e são de preferência diagnosticados pelo método de Willis ou pelo exame direto do sedimento.

Casos há em que as larvas penetram no tubo digestivo sem ciclo pulmonar; em outras oportunidades a larva filariforme infestante penetra por via oral, na mucosa da boca, esôfago e estômago, indo ter através dos vasos sanguíneos ao coração direito e seguindo o ciclo pulmonar já descrito até chegar ao intestino. Também é possível a reinfestação interna, em que a larva oriunda do ovo penetra diretamente através da parede intestinal.

Além da acentuada ação espoliadora dos adultos e a patogenia mecânica acarretada pela migração das larvas e adultos, interessa-nos excepcionalmente a ação irritativo-inflamatória destes parasitos. Já por ocasião da penetração larvar na pele, no primeiro dia da infecção, substâncias tóxicas irritativas são eliminadas pelo verme, causando reações locais.

As reações teciduais à presença da larva ou do adulto são bem marcantes durante todo o trajeto de migração ou de fixação: aumenta a taxa de eosinofilia nos exsudatos, ocorrem reações teciduais com mobilização afluente dos leucócitos, inclusive eosinófilos; o desenvolvimento da síndrome de Loeffler é ocasional e costuma desaparecer em 15 dias; a parede intestinal infiltra-se também de eosinófilos provenientes da circulação geral, em resposta à presença das formas adultas.

Quanto ao aumento dos eosinófilos no sangue, este se declara cerca de uma semana após a penetração transcutânea das larvas infestantes, logo quando elas chegam aos pulmões. A eosinofilia durante a migração larvar varia de individuo para individuo, oscilando na primoinfecção aguda entre 10-25%, mas, de qualquer modo, no 20º dia da infecção já é bem marcante. As cifras máximas de eosinófilos (30% ou mais) são atingidas no fim do 3º mês da primoinfecção. No parasitismo crônico a eosinofilia oscila entre 15-30% e pode vir acompanhada de leucopenia. A eosinofilia representa a reação orgânica às toxinas do verme, mas não é proporcional ao número de exemplares infestantes.

A verdade é que nunca se confirmou a ação de substâncias tóxicas, resultantes da secreção ou excreção dos ancilostomídeos, sobre a medula óssea, afetando a eosinopoiese. Entretanto, a falta de correlação entre o grau de infestação e o de anemia e eosinofilia em alguns casos, poderia ser explicada pela ação da toxina produzida pelo verme e absorvida pelo organismo hospedeiro, levando ao comprometimento medular; também poderia ser o caso de ocorrer esgotamento medular por solicitação exagerada.

De qualquer forma, a ação tóxica da injeção de extratos do helminto é idêntica à obtida por proteínas heterólogas.

Como vimos, a percentagem de eosinófilos varia por causas orgânicas e estágio da infecção parasitária. Se a percentagem alta deve orientar o diagnóstico, a eosinofilia normal ou ausente não deve excluir a parasitose. Por exemplo, certas crianças poliparasitadas e em estado avançado de desnutrição protéica não exibem hipereosinofilia.

Quanto às associações, parece que o *ás-caris*, o *tricuris* e o *estrongilóides* potencializam a eosinofilia causada pelos *ancilostomídeos*.

A terapêutica, mesmo eficaz, nem sempre age de maneira apreciável ou de modo constante sobre a eosinofilia causada pelos *ancilóstomos*, pelo menos não durante o período que imediatamente segue ao tratamento. Após a terapêutica, a redução dos eosinófilos é muitas vezes lenta, e pode levar meses. Há casos em que ocorre notável aumento dos eosinófilos circulatórios após o tratamento — tal fato pode ser atribuído à incompleta expulsão da totalidade dos vermes. Lamierre e Lantejoul encontraram casos de aumento da eosinofilia de 14% para 37%, três semanas após o tratamento, e sugeriram que tal aumento decorre da liberação dos eosinófilos a partir dos infiltrados parietais intestinais para dentro da corrente circulatória após o desprendimento e expulsão dos vermes pelo tratamento. Por outro lado, por algum tempo mesmo após a expulsão dos vermes, a formação de eosinófilos pela medula óssea ainda persiste.

A ferroterapia massiça, às vezes necessária devido à grande espoliação, é capaz de provocar hipereosinofilia durante a fase de tratamento.

A droga de escolha no tratamento da *ancilostomíase* é o tetracloretileno, mas o hidroxinaftoato de befênio também tem sido empregado com sucesso. O tetracloretileno não é adequado para tratamentos em massa, pois os eventuais efeitos colaterais devem ser controlados. É substância absorvível, relativamente tóxica para o fígado e coração, mas estes inconvenientes são afastados se a administração das subsequentes doses comportar um intervalo aproximadamente semanal. Administra-se em jejum a dose única de 0,1 ml/kg

de peso (não ultrapassando o total de 4-5 ml) e depois faz-se um repouso de 3 horas. Sob a forma de cápsulas ou de suspensão, a medicação pode ser usada em crianças de qualquer idade, mesmo em estado grave, mas é contraindicada no kwashiorkor, gravidez, hepatopatias e nefropatias. A ação de tetracloretileno só se faz sobre os parasitos de localização intestinal e não influencia as larvas em seu ciclo. Por isso é necessária a repetição do tratamento, com o intervalo mínimo de uma semana. O tetracloretileno acarreta a cura parasitológica com dose única em 40% dos casos e redução da intensidade da infecção nos casos restantes. Com duas doses a percentagem de cura sobe para mais de 90%. Às vezes a criança pequena necessita de várias doses sucessivas para erradicar a parasitose, talvez porque o antihelmíntico é usado em posologia pequena, de acordo com o critério peso/idade da criança. Pode o tetracloretileno reativar outras parasitoses superajuntadas, por exemplo a *tricuríase*.

O hidroxinaftoato de befênio é usado nos casos de contra-indicação do tetracloretileno. Esta droga de segunda escolha reduz a infestação em todos os casos e acarreta uma percentagem de cura de 73% dos casos em duas doses. Deve ser sempre usada em doses múltiplas, sendo às vezes necessários 5 tratamentos para a cura parasitológica; de qualquer modo, é uma substância atóxica, pois é escassamente absorvida. Após duas horas de jejum administramos 5 g do sal para as crianças maiores de 2 anos e metade desta dose nas crianças menores.

A nossa casuística de *ancilostomíase* pura e associada compreende 13 crianças em estado nutricional bom e 9 sofrendo de desnutrição do primeiro grau.

Na *ancilostomíase* pura, a hipereosinofilia era constante antes do tratamento, predominando a de grau moderado. Após o tratamento, ocorria redução inquestionável, mas arrastada da hipereosinofilia (1 mês após o tratamento, ainda havia hipereosinofilia). Em um só caso houve discreta exacerbação da cifra de eosinófilos anterior ao tratamento, ocorrendo esta exacerbação uma semana após a administração do medicamento; na 3ª semana pós-

tratamento a eosinofilia tornou a cair, atingindo intensidade semelhante à anterior ao tratamento, para depois cair a níveis baixos.

Nas associações tricuris/ancilostomídeo, as taxas de hipereosinofilia não eram mais altas que na ancilostomíase isolada. Após a expulsão dos ancilostomídeos, houve exacerbação temporária da eosinofilia desde o 7º dia após o tratamento e que se manteve por cerca de um mês (ver na parte referente a tricuriase).

As associações com o áscaris e o estrongilóides são discutidas nos respectivos itens.

ESTRONGILOIDÍASE

Trata-se de geohelmintose causada pelos adultos e larvas do *Strongyloides stercoralis*, parasitos monoxenos com heterogamia, de ciclo parcialmente tecidual.

Passaremos a descrever o ciclo vital do estrongilóides. Nas criptas da mucosa duodeno-jejunal do hospedeiro localizam-se habitualmente as fêmeas partenogênicas oriundas pela completação de ciclo direto. Ocasionalmente podem se alojar também na mucosa gástrica, íleo e cólons. A presença de parasitos machos ou fêmeas não partenogênicas no intestino poderá ocorrer também, resultante do ciclo indireto de evolução. No ciclo partenogênico ou direto as fêmeas realizam a postura de ovos embrionados; logo a larva rabaditóide contida no ovo abandona sua membrana e sai das criptas intestinais para o exterior junto com as fezes, para se transformar cerca de 15 horas a 4 dias após em larva filarióide; por vezes ocorre esta transformação ainda no hospedeiro. A eliminação dos parasitos nas fezes sob a forma de ovos é rara; a procura deve se concentrar nas formas larvares, rabaditóides ou mesmo filarióides. As larvas filarióides infestantes penetram no seu hospedeiro ativamente através da pele, mas esta penetração poderá ser pela mucosa bucal, esofágica ou gástrica após a ingestão de água ou alimentos contaminados. Em uma hora as larvas já se encontram na espessura da derme, atingindo as vénulas ou os linfáticos, a partir dos quais chegam ao coração direito através dos va-

los. Quando em sua passagem pelos capilares pulmonares, em torno do 6º-7º dia após a infecção, rompem os capilares septais, caindo na luz alveolar ou bronquilar. A passagem pulmonar acarreta a síndrome de Loeffler, episódio fugaz. Nesta época as larvas já alcançaram o estágio pós-filarióide. Prosseguindo em seu ciclo evolutivo direto, ascendem pela árvore respiratória até a faringe, sendo então deglutidas e descendo através do tubo digestivo atingem sua localização tópica duodeno-jejuno-ileal. A esta altura o parasito já evoluiu para fêmea adulta, partenogênica, que começa 17 a 25 dias após sua penetração larvar na pele, a postura de ovos embrionados, reiniciando o ciclo direto acima descrito ou o ciclo indireto.

Quando a permanência das larvas no pulmão é prolongada, é possível a evolução ao nível do aparelho respiratório desde o estágio pós-filarióide e adolescente em verme adulto (localização ectópica) e postura de ovos no epitélio brônquico.

No ciclo indireto, a fêmea partenogênica põe ovos que evoluem em larvas rabaditóides, lançadas ao exterior. Então, em vez de evoluírem em larvas filarióides diretamente, transformam-se as larvas rabaditóides no exterior nas formas adultas sexuadas, de vida livre, em 24 a 30 horas. As fêmeas adultas livres põem ovos, a partir dos quais originam-se larvas rabaditóides, que poderão reiniciar o ciclo sexuado ou de vida livre ou indireto, ou então se transformarem no solo em larvas filarióides infestantes, reiniciando o ciclo partenogênico parasitário ou direto no próximo hospedeiro.

Poderá ocorrer uma auto-infecção a partir de uma estrongiloidíase crônica, principalmente nos casos de baixa resistência orgânica (por distrofia, carência imunitária, radioterapia, uso de imunossupressores ou corticóides). As alterações patológicas do meio intestinal também podem facilitar a auto-infecção.

A auto-endo e a auto-exo-infecção mantêm a parasitose por tempo indeterminado, a longo prazo, mesmo após afastar o foco de infecção. São, na verdade, casos reatizados. As larvas auto-infestantes completam o ciclo evolutivo em apenas 14

dias; são parasitoses de cura difícil, já que o tiabendazol não é larvicida nem ovicida. O perigo da auto-infecção só é descartada se os exames de fezes são negativos entre o 35º-45º dia após a medicação.

Acontece que na auto-infecção há uma adaptação do parasito, dando sempre o ciclo direto (partenogenético). As localizações ectópicas e/ou disseminadas são comuns, aumentando a gravidade da helmintíase e impossibilitando sua cura.

Na ecto ou exo-autoinfecção a fêmea partenogenética elimina ovos que darão larvas rabditóides e posteriormente filarióides, contidas nas fezes. A larva filarióide penetra pela orla anal, através da pele e cai pelas veias perianais na circulação geral, reiniciando o ciclo direto após a passagem pulmonar. Em indivíduos de hábitos higiênicos precários, a exo-auto-infecção poderá fazer-se pela boca, através de contaminação manual.

Na endo-autoinfecção a larva rabditóide que se libertou do ovo posto pelas fêmeas partenogenéticas intestinais, se transforma em larva filarióide que penetra pela mucosa do cólon de seu hospedeiro de resistência precária, caindo nos vasos sanguíneos ou linfáticos para posteriormente realizar o ciclo pulmonar. A colagenase das larvas facilita a penetração pela parede intestinal e migração.

As localizações ectópicas (trompas, ovários, suprarenais, gânglios linfáticos, sistema nervoso central — cérebro, vasos, plexo coróide e meninges —, ductos biliares e vesícula, canais pancreáticos, peritônio, ceco, apêndice, cólons, piloro, rins, fígado, veia porta porta, miocárdio, líquido pericárdico, pulmão, traquéia, pleura, tecido conjuntivo peritireoidiano, etc.) e disseminadas falam a favor de sua etiologia auto-infeciosa, através da migração larvar.

A auto-infecção explica a longa duração da parasitose mesmo na ausência de reexposição ao contágio. É a principal responsável pelas formas graves da doença.

O diagnóstico da estrogiloidíase se faz pelo exame de fezes, constatando a presença de larvas (raramente ovos) pelo mé-

todo eletivo de Baermann-Moraes. Só dá resultados positivos após a 17º-25º dia da infecção (isto é, na fase intestinal dos vermes) e em geral são necessárias várias amostragens (até 8!) para sua evidênciação. A presença do parasito pode ser descoberta no líquido duodenal, raramente na urina, escarro e líquido pleural. Clinicamente, podemos dizer que não há comportamento uniforme entre parasito e hospedeiro. Quanto ao hemograma, a sua interpretação será discutida logo adiante.

Os sintomas cutâneos (prurido, alterações urticariformes) são fugazes, duram mais ou menos uma semana e se devem à penetração ativa da larva. Ocorre eosinofilia local. Os sintomas respiratórios também têm curta duração e sobrevêm cerca de 6 a 7 dias após a infecção, por ocasião da passagem larvar. As alterações pulmonares correspondentes constam principalmente de infiltrados leucocitários inclusive eosinofílicos no tecido conjuntivo peribrônquico, interlobular e septal, transitórios; esta síndrome de Loeffler fugaz é acompanhada de alta eosinofilia sanguínea, exceto na estrogiloidíase crônica.

Os sintomas digestivos, inclusive dor abdominal, aparecem com 26 dias de infecção e aumentam até a 6ª semana para diminuir em seguida. Ocasionalmente constata-se sintomas urinários, nervosos e cardíacos. Todos são acompanhados de lesões locais. Assim, as mucosas, e eventualmente as submucosas do jejuno, duodeno, piloro, íleo, cólon, estômago, muitas vezes apresentam infiltrado eosinofílico em redor dos parasitos, evidenciando a reação de hipersensibilidade do hospedeiro. Ocorre destruição da estrutura glandular intestinal local pelo trauma da postura de ovos e enterite catarral pela ação lítica dos vermes sobre as células epiteliais em contato; isto leva à má-absorção, juntamente com a espoliação pelo verme.

Também reage o organismo com acúmulo eosinofílico e mononuclear local às larvas presentes nos espaços-porta, aos restos larvares nas submucosas intestinais, no tecido periadrenal, peritireoidiano e outras localizações ectópicas, embora essas reações não sejam obrigatoriamente encontradas em todos os casos.

Devemos levar em consideração, porém, que pequenos infiltrados com raros eosinófilos podem ser identificados na mucosa delgada de indivíduos normais também (não parasitados); há uma correlação entre o estado de nutrição ou jejum e conteúdo eosinofílico parietal.

É bem compreensível que os três setores em que há maior acúmulo de eosinófilos sejam a pele, o pulmão e o intestino, pois, além de serem os locais de passagem parasitária, mesmo em condições normais desempenham importante papel na desintoxicação. Ora, o *strongilóides* afeta com maior frequência exatamente estes três setores, provocando uma eosinofilia acentuada.

A reação orgânica tipo corpo estranho se deve aos produtos do metabolismo do verme. A cutícula do parasito adulto é composta de substância mucopolissacárica ácida, também encontrada na larva filariforme, mas ausente na larva rabditóide. As larvas e adultos contêm substâncias líticas, inclusive colagenase. Todas essas substâncias possuem ação irritativo-inflamatória.

A produção de anticorpos pelo hospedeiro em resposta às toxinas produzidas pelo *strongilóides* é demonstrada através da proteção após imunização (vacina) de animais de laboratório com extratos de vermes adultos ou larvas de *Strongyloides ratti*.

As variações do hemograma representam a reação de outro setor do organismo face ao estímulo tóxico: a medula óssea. Embora conste entre os métodos diagnósticos auxiliares para a detecção das fases agudas de *strongiloidiase*, principalmente pré-intestinais, devido às modificações que ocorrem no setor leucocitário global e eosinofílico em especial, via de regra não há comportamento uniforme entre parasito e hospedeiro ou correlação entre a densidade parasitária e severidade dos sintomas inclusive na resposta hematológica.

Na *strongiloidose* aguda (estágios precoces), principalmente nas crianças, a leucocitose é freqüente (cerca de 60% dos casos), regredindo após o tratamento efi-

caz. Quanto à eosinofilia, os níveis dependem da fase da infecção, além da capacidade reacional individual, mesmo na ausência de fatores extrínsecos eosinofilizantes uns, eosinopeniantes outros. Observa-se em geral índices altos de eosinófilos (30-70%) nos estágios precoces da primoinfecção, de magnificação progressiva, podendo atingir até 80%. Na síndrome de Loeffler a eosinofilia alta e fugaz é a regra; os níveis altos desta fase aguda persistem por 20 a 50 dias e são correspondentes ao período migratório e pós-migratório. Nas formas graves, que ocorrem principalmente nas crianças de baixa idade, há eosinopenia ou aneosinofilia.

Tivemos ocasião de estudar um caso de *strongiloidiase* disseminada fatal (não computado para o presente trabalho) em uma criança distrófica de 1 ano e 8 meses, resultante de auto-infecção, no qual a eosinofilia era zero desde as fases iniciais da infecção até o desfecho com óbito.

Os casos agudos de *strongiloidiase* massiça com eosinofilia baixa têm prognóstico grave; a eosinofilia é sempre baixa na fase terminal.

Na fase subaguda da parasitose persiste a hipereosinofilia, embora não em graus tão elevados como na fase aguda (cifras entre 15 e 40%).

Na fase crônica, com os adultos na sua localização tópica, a hipereosinofilia observada é moderada, fraca ou há eosinofilia normal; como se vê, os níveis são variáveis, mas pouco intensos, e após a fase de postura tendem a baixar até praticamente desaparecer. A eosinofilia média em todos os casos de *strongiloidiase* crônica na infância varia de 8-12%. Apenas 90% dos casos exibem hipereosinofilia, sendo destas a metade de grau baixo, 1/3 de grau moderado e apenas 1/6 de grau alto.

Nas formas crônicas, em que por reinfectação exo ou endógena, há coexistência de larvas no pulmão, por ocorrer reacutização, os níveis altos de eosinófilos voltam por um período fugaz; aliás, a flutuação eosinofílica é expressão de autoinfectação.

A eosinofilia na estrombiloidíase pode se manter normal nos seguintes casos: 1) presença de estrombilóides adultos intestinais exclusivamente; 2) migração larval com estado infeccioso ou reação de alarme presente; 3) as toxinas do estrombilóides (adultos e larvas) dão eosinofilia, mas, sendo doença crônica, acarretam exaustão do setor eosinofílogo da medula.

A aneosinofilia nos casos graves ou na fase pré-terminal já foi discutida. Também a eosinofilia pode estar ausente ou baixa na criança desnutrida; mas, após a recuperação nutricional inicial, a eosinofilia sobe dramaticamente.

No que tange às associações parasitárias, o tricuris e o áscaris só potencializam as eosinofilias baixas pelo estrombilóides, mostrando certo efeito inibidor da hipereosinofilia alta estrombiloidigênica. Já na associação com ancilostomídeos, ocorre sinergismo mútuo, havendo, portanto, potencialização da eosinofilia — é a associação mais eosinofilizante possível (25% dos casos com hipereosinofilia alta, 25% com moderada e 25% baixa).

O 2(4'-tiazolil-benzimidazol), tiabendazol, é medicamento de amplo espectro parasitário, mas estrombiloidicida por excelência. Não agindo sobre as formas larvares, e nem as ectópicas, só possui efeito sobre os adultos no intestino. As últimas larvas de fêmeas mortas no intestino podem ser eliminadas com retardo de 24-60 horas após a sua administração: a positividade do exame de fezes, portanto, até a 60ª hora após o uso do tiabendazol, não significa falha na ação estrombiloidicida. Após 60 horas do tratamento eficaz, o mais tardar, o exame de fezes se negativa; o tiabendazol não age eficazmente na diarreia, nas localizações digestivas incomuns, na reinfecção e na auto-infecção; também pode deixar parasitose residual em caso de implantação parasitária muito profunda na mucosa do intestino. As doses usuais são de 50 mg por kg de peso por dia, até um total de 3 g — a dose única após o jantar cura 73% dos casos. Mesmo nas formas discretas da parasitose é usual a administração de uma segunda dose 24 horas após, melhorando os índices de cura para 90%.

Nas formas médias de estrombiloidíase, dá-se, após as duas primeiras doses, uma terceira dose 7-10 dias após a segunda, e uma quarta dose, 10-12 dias após a 3ª, garantindo a cura em 95% dos casos; nas formas graves pode-se dar uma 5ª e 6ª doses.

O tiabendazol não tem efeito, de per se, sobre o hemograma, nas doses terapêuticas. É absorvível, porém atóxico nas doses usuais, podendo ocasionar nos poucos indivíduos alérgicos erupções cutâneas fugazes.

O critério para a cura é a negatificação do exame de fezes no 7º, 15º e 30º dias após o tratamento; a repetição do exame coprológico no 45º ou 60º dia é optativa. O aspecto da radiografia intestinal, os sintomas clínicos e o proteinograma também devem se normalizar. Quanto ao hemograma, deve-se ter cuidado em tomar a diminuição da eosinofilia como resposta terapêutica, face às variações possíveis por fatores extrínsecos, flutuações por auto-infestação, etc. Há alguns casos em que a eosinofilia sobe após o uso de tiabendazol, por sensibilidade de organismo às toxinas ou proteínas dos parasitos mortos (eosinofilia provocada); tal hipereosinofilia geralmente desaparece em até 30 dias após o uso do tiabendazol.

O hemograma, 30-40 dias após o uso da medicação geralmente deve mostrar normalização do número global de leucócitos e de eosinófilos; se a hipereosinofilia persistir, a estrombiloidíase persiste, desde que não haja outra parasitose presente que dê eosinofilia; se a hipereosinofilia diminuir, sem chegar a se normalizar, denota a diminuição, mas ainda persistência do parasitismo.

A queda em pique da eosinofilia após o tratamento eficaz começa após a 1ª semana e é bem acentuada até o 40º dia. Ocorre normalização do hemograma entre o 9º e 30º dia em cerca da metade dos casos. Na outra metade dos casos, a queda progressiva da hipereosinofilia ainda continua após o 40º dia, mas depois quase todos se normalizam.

Em nossa casuística, constam casos de estrombiloidíase isolada ou associada, e

compreende 16 crianças com peso satisfatório e 7 com desnutrição leve.

Nos casos de estrogiloidose pura ou associada à tricuriase ou ascaridíase, as hipereosinofilias de grau médio eram as mais freqüentes antes do tratamento. Nas associações estrogiloidíase/ancilostomiase e nas associações estrogiloidíase/ancilostomiase/tricuriase havia casos de hipereosinofilias médias em freqüência semelhante que hipereosinofilias altas. Os casos de associações de estrogiloidíase/ascaridíase/tricuriase exibiam todos hipereosinofilias baixas. Nas crianças acometidas de tetraparasitismo a hipereosinofilia era intensa, embora se tratasse de casos de desnutrição de 1º grau.

Observa-se logo após a administração do tiabendazol nos casos de estrogiloidíase pura a queda progressiva da eosinofilia. As hipereosinofilias moderadas (as mais freqüentes) e baixas retornam aos valores normais entre o fim do 1º ou 2º mês após o tratamento; algumas das hipereosinofilias moderadas e as hipereosinofilias altas demoram um pouco mais de 2 meses para involuïrem, e algumas hipereosinofilias baixas retornam aos valores normais mesmo antes de terminar o 1º mês sucessivo ao tratamento. As curvas de evolução da

eosinofilia tiveram caráter descendente uniforme (curvas em lise), excetuando 2 casos — em um deles ocorreu aumento da hipereosinofilia devido a infestação intercorrente por áscaris e tricuris e no outro houve provável reação alérgica.

Já vimos que as hipereosinofilias observadas em caso de associação estrogilóides/ancilostomídeo anteriores ao tratamento eram de grau moderado ou intenso. A curva eosinofílica que segue ao tratamento poderá cair diretamente ou ascender nas primeiras duas semanas após o tratamento para cair em seguida; todavia, os níveis ainda altos de eosinófilos ainda são perceptíveis por mais de dois meses (regressão demorada aos níveis normais).

Na associação estrogiloidíase/ascaridíase e na associação estrogiloidíase/ascaridíase/tricuriase observa-se uma queda progressiva da hipereosinofilia que principia logo após a administração da medicação e é mais acentuada nas duas primeiras semanas; a queda continua por um período aproximado de 2 meses, quando as taxas de eosinófilos retornam ao normal.

Nos casos de tetraparasitismo as curvas de involução da hipereosinofilia são mais arrastadas.

SUMMARY

Blood eosinophils due to worm infestations can either decrease or increase in the first month following specific treatment, as we observed in a sample of 57 children. In pinworm infestation, pin and hookworm infestation, hookworm infestation, trichuriasis with pin or hookworm infestation and in strongyloidiasis with hookworm infestation either increase or decrease of blood eosinophils can be expected during the first month after treatment, but decrease is uniform and progressive in all cases after the 2nd month.

Now, blood eosinophils always descended immediately after treatment in our cases of strongyloidiasis, trichuriasis, and strongyloidiasis with ascariasis, while in cases of simultaneous infestation by three or four kinds of worms we could not see a uniform behavior of blood eosinophils after the treatment, but an irregular and delayed normalization of eosinophil count.

It is important that the finding of a high blood eosinophil count in the first month after treatment of a worm-infestation does not necessarily mean failing in treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALBUQUERQUE, F. J. M. — Ascariíase, In Veronesi, R., Doenças Infecciosas e Parasitárias, Ed. Guanabara Koogan S.A., 1964, p. 841.
2. ALBUQUERQUE, F. J. M. — Estrongiloidíase, idem, p. 878-885.
3. ALTÉRIO, D. L. — Tricocefaliíase, idem, p. 911-912.
4. AMATO NETO, V. — Causas de Eosinofilia Sanguinea, Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 4(1): 51, 1970.
5. AMATO NETO, V. — Comentários de Ordem Geral sobre o Tratamento da Ascariíase por Meio de Diversas Preparações de Tetramisole, Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 4 (supl.): 37, 1970.
6. AMATO NETO, V. — Curso de Pediatria Tropical, XVII Congresso Brasileiro de Pediatria, Belo Horizonte, 12/10/1970.
7. ARANTES-PEREIRA, O. & cols. — Estrongiloidose. Hospital, 61(2): 49, 1962.
8. ASCHKENASY, A. — Quelques Données Récentes sur le Rôle Physiologique des Eosinophiles, Bull. Soc. Path. Exot., 55(4): 499, 1962.
9. ASCHKENASY, A. & cols. — Repartition Tissulaire des Granulocytes Eosinophiles chez le Rat. Nouv. Rév. Franç. d'Hématol., 1: 202, 1961.
10. ASCHKENASY, A. — Le Rôle des Hormones dans la Régulation de l'Eosinophilie Sanguine. Le Sang, 28(5): 400, 1957 e 28(6): 485, 1957.
11. BASNUEVO, I. G., O'COWLEY & cols. — Cien Casos de Tricocefaliíase curados con los enemas de Hexilresorcinol (Santokin). Rev. Kuba de Medic. Trop. y Parasitol., 9-10: 105, 1951.
12. BERMAN, B. A. — Common Dermatologic Conditions Seen by the Pediatric Allergist, Ped. Clin. N. Amer., 16 (1): 193, 1969.
13. BEYLOT, J. — Diagnostic d'une Hypéréosinophilie Sanguine, Presse Méd., 77 (9): 311, 1969.
14. BIASE, W. — Eosinofilia Tropical, Rev. Bras. Med., 27 (7): 345, 1970.
15. BLANC, F., NOSNY, Y. — Evolution de nos Connaissances en Matière d'Eosinophilie Tropicale et Position Actuelle du Problème, Bull. Soc. Path. Exot., 55 (4): 659, 1962.
16. BONNIN, H., MORETTI, G. F. — Lois d'Occurrence de l'Eosinophilie dans les Parasitoses Animales, Presse Méd., 60 (11): 221, 1952.
17. BOZÓTI, M. M. et cols. — Comportamento da Anemia e Eosinofilia nas Infestações por Nematelmintos em Crianças Internadas na 5ª Enfermaria do Instituto Fernandes Figueira, Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 3 (6): 329, 1969.
18. BOUYER, C. — Traitement des Parasitoses Intestinales par le Lévamisol, Bull. Soc. Path. Exot., 63 (2): 255, 1970.
19. CAFÉ, M. & cols. — Terapêutica da Ascariíase com o Tetramisole Levógiro, Rev. Bras. Soc. Med. Trop., 4 (supl.): 49, 1970.
20. CAMILLO-COURA, L. — Contribuição ao Estudo das Geohelmintíases, Tese, 1970.
21. CARDOSO, R. A. A. — Estrongiloidíase na Infância, J. Pediatria, 24 (9): 383, 1959.
22. CARVALHO, A. A. — Ancilostomose, in Veronesi, R., Doenças Infecciosas e Parasitárias, Ed. Guanabara Koogan, S.A., 1964, p. 768-775.
23. CASTRO, L. P. & cols. — Estudo Comparativo, pelo Teste Duplo-Cego Entre o Tetramisole e o Levamisole na Terapêutica da Ascariíase, Rev. Ass. Med. Brasil., 17 (7): 237, 1970.
24. CIAVOLIH, R. A. W. & cols. — Tratamento da Ascariíase por meio de Três Doses de Cloridrato de Tetramisole, Administradas em Dias Successivos, Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 4 (supl.): 38, 1970.
25. COSTA, C. A. & cols. — Associação Tiabendazol-metoclopramida no Tratamento da Estrongiloidose e da Tricuriíase, Hospital, 74 (4): 1215, 1968.
26. COSTA, F. V. & cols. — Contribuição ao Estudo Comparativo da Ação Entre o Hidroxinaftoato de Befênio e o Teteracloroetileno, Rev. Bras. Med., 23 (2): 111, 1966.
27. COSTA, O. & cols. — Eosinofilia Sanguinea: Aspectos Observados no Parasitismo Intestinal, Rev. Serv. Especial. Saúde Públ., 11 (1): 197, 1960.
28. DANA, R. & cols. — L'Ankylostomose en Tunisie — Son Traitement par le Téterachloréthylène. Action du T.C.E. sur Quelques Autres Parasites Intestinaux., Bull. Soc. Path. Exot., 47 (5): 730, 1954.

29. DANCESCO, P. & cols. — Sur Certaines Manifestations Cliniques et Hématologiques dans un Foyer de Strongyloïdose de la Zone Tempérée, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 63 (4): 497, 1970.
30. DAVITSOHN, I., HENRY, J. B. — Clinical Diagnosis by Laboratory Methods W.B. Saunders, Phil., 14^a ed., 1969, p. 172, 206, 277.
31. DESCHIENS, R. — Caractères des Hypéréosinophilies; Leurs Relations avec l'Étiologie, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 53 (4): 605, 1960.
32. DESCHIENS, R., BÉNEX, J. — L'Eosinophilie Sanguine Physiologiques et Juxta-Physiologique, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 55 (4): 529, 1962.
33. DESCHIENS, R. — Etude Comparée des Hypéréosinophilies Parasitaires et Non-Parasitaires, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 55 (4): 596, 1962.
34. DESCHIENS, R., FLOCH, H. — Incidence de l'ACTH sur les Hypéréosinophilies de l'Enfant, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 47 (5): 680, 1954.
35. DESCHIENS, R. & cols. — Sur la Réductibilité des Hypéréosinophilies Non-Parasitaires par la Pipérazine, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 47 (4): 521, 1954.
36. DODIN, A. & cols. — Etude de l'Eosinophilie dans la Bilharziose Traitée (Rectale et Urinaire) — Aperçu Nouveau sur la Pathogénie de l'Eosinophilie, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 62 (1): 138, 1969.
37. FERNANDES, J. L., GARCIA, E. — Atividade Terapêutica da Associação Piperazina-Tiabendazol em Escolares Portadores de Verminose, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 5 (3): 155, 1971.
38. FERNEX, M. — Eosinophilie et Mastocytose, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 55 (4): 508, 1962.
39. FIGUEIRA, F. & cols. — Ancilostomose na Criança. Novo Método de Tratamento pelo Tetracloretileno, *Rev. Hosp. Clín.*, 11 (4): 252, 1956.
40. FRAGA C. F^o & cols. — Patologia e Clínica da Estrongiloidose, *Hospital*, 68 (3): 545, 1965.
41. GAUBERT, J. & cols. — Interêt de l'Eosinophilie Sanguine chez le Nourrisson et l'Enfant, *Presse Méd.*, 68 (8): 265, 1960.
42. GENTILINI, M. & cols. — Résultats Cliniques et Séro-Immunologiques des Essais Thérapeutiques par le Ciba 32'644 Ba, Portant sur 350 Bilharziens Chroniques a *Scistosoma Haematobium* et *Schistosoma Mansoni*, *Bull. Soc. Path. Exot.*
43. GENTILINI, M., HAZARD, J. — Diagnostic d'une Hypéréosinophilie Sanguine, *Presse Méd.*, 76 (48): 2279, 1968.
44. GUIMARÃES, R. X. — O Exame de Fezes, *Ars Curandi*, 3: 64, 1971.
45. GUIMARÃES, R. X. — Interpretação Clínica do Hemograma, *Ars Curandi*, 8: 60, 1971.
46. HALPERN, B. N. & cols. — Le Rôle des Médiateurs Chimiques dans la Régulation de l'Eosinophilie Sanguine, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 55 (4): 489, 1962.
47. HARANT, H. — La Notion d'Impasse en Parasitologie: Son Incidence dans les Eosinophilies Tissulaires, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 55 (4): 576, 1962.
48. HUGGINS, D. — Estrongiloidiase Grave — Relato de um Caso, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 5 (3): 159, 1971.
49. JAMRA, M. & LORENZI, T. F. — Teste de Thorn e Parasitoses, *Rev. Hosp. Clín.* 12 (3): 234, 1957.
50. KURBAN, S. — Tratamento das Verminoses, *Ars Curandi*, 9: 6, 1971.
51. LACASSIE, F. — L'Eosinophilie Sanguine Gastrogène, *Presse Méd.*, 64 (82): 1885, 1956.
52. LAVIER, G. — Les Eosinophilies Parasitaires, *Le Sang*, 28 (5): 468, 1957.
53. LAVIER, G. — L'Eosinophilie Sanguine dans les Helminthiases, *Le Sang*, 16 (8): 510, 1944/45.
54. LAVIER, G. — Les Facteurs qui Influencent sur l'Eosinophilie Sanguine dans les Helminthiases, *Bull. Acad. Méd. (Paris)*, 129 (16): 269, 1945.
55. LECKS, H. I., KRAVIS, L. P. — The Allergist and the Eosinophil. *Ped. Clin. N. Amer.*, 16 (1): 125, 1969.
56. LEVI, G. C. & cols. — Observações sobre o Emprego do Levamisole Base no Tratamento da Ascariidase. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 4 (supl.): 38, 1970.
57. MARINHO, H. M., MARTINS, P. — Grandes Eosinofilias na Infância, *Trib. Méd.*, 325: 60, 1967.
58. MARQUES, A. N. — Estado Atual da Terapêutica Anti-helmintica, *J. Pediatria*, 30 (11): 352, 1965.

59. MARQUES, A. N. & cols. — As Complicações da Tricuriose em Pediatria. *Tricuriose Retal*, Hospital, 33 (9): 201, 1968.
60. MENDES, F. T. — Hemograma nos Processos Infecciosos, in Veronesi, R., Ed. Guanabara Koogan, 1964, p. 1006.
61. MERCER, R. D. & cols. — Larvar Ascariasis as a Cause of Chronic Eosinophilia with Visceral Manifestations, *Am. J. Dis. Child.*, 80 (1): 46, 1950.
62. MESQUITA, P. M., DAHER, H. D. — Nova Droga Anti-Helmintica (R-8299 ou Tetramisole) no Tratamento da Ascariase, Hospital, 69 (6): 143, 1966.
63. MILBURN, C. L., ERNEST, K. F. — Eosinophilia — Hepatomegaly Syndroms of Infants and Young Children, *Pediatrics*, 11 (4): 358, 1953.
64. MONTESTRUC, E., BERDONNEAU, R. — Etudes du Test de Thorn sur Quelques Eosinophilies Massives, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 47 (6): 812, 1954.
65. MORAES, R. G. — Eosinofilia nas Helmintoses, *J. Bras. Med.*, 21 (1): 31, 1971.
66. MORAES, R. G. — Um Estudo sobre a Eosinofilia nas Helmintoses, *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 2 (4): 169, 1968.
67. MORETTI, G. F., BERTRAND, E. — Nouvelles Réflexions sur les Relation Unissant Eosinophilie Sanguine et Parasitoses, *Presse Méd.*, 71 (4): 186, 1963.
68. NAVIEIRA, J. B. — Aspectos da Biologia dos Eosinófilos, *Rev. Bras. Malariol. D. Trop.*, 12 (1): 103, 1960.
69. DE PAOLA, D. — Petologia da Estrongiloidase, *Bol. Cent. Est. Hosp. Serv. Est.*, 14 (1): 3, 1962.
70. PERLINGIERO, J. P., GYÖRGY, P. — Chronic Eosinophilia, *Am. J. Dis. Child.*, 73 (1): 34, 1947.
71. PESSÓA, S. B. — Parasitologia Médica, Ed. Guanabara Koogan, 1963, p. 14 e 20; p. 485; p. 553; p. 579.
72. ROBBINS, S. L. — Patologia, Ed. Guanabara Koogan, 1965, p. 351.
73. SAN JUAN, F. — Aspectos Anátomo-Clínicos da Estrongiloidose, Hospital, 56 (1): 9, 1959.
74. SAN JUAN, F. — Contribuição ao Estudo da Estrongiloidose, Hospital, 61 (2): 19, 1962.
75. SCHNEIDER, J. — Eosinophilie Tropicale n'est pas une Maladie, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 55 (4): 695, 1962.
76. SHILLING, V. — El Cuadro Hemático y su Interpretación Clínica, Ed. Labor, 1936.
77. SIFFERT, G., BHERING, R. B. — Aspectos Clínicos da Ascaridose, *Rev. Bras. Med.*, 23 (11): 798, 1966.
78. SILVA, R. M. — Estrongiloidose, *Rev. Bras. Malar. D. Trop.*, 18: 161, 1966.
79. TELLES, W — A Eosinofilia Tropical, Hospital, 31 (5): 759, 1947.
80. VARELA, M. E. — Fundamentos de Hematologia, El Ateneo, B. Aires, 1965, p. 49, 63 e 255.
81. VILELA, M. P. & cols. — O Emprego do Tiabendazol no Tratamento da Estrongiloidiase e Outras Parasitoses Humanas, Hospital, 62 (4): 691, 1962.
82. WINTROBE, M. — Clinical Hematology, 1958.