

**José Ângelo Rizzo**

**Ensaio clínico randomizado para comparar a  
eficácia e a tolerância do tratamento com  
Dietilcarbamazina isolada ou em associação com  
Albendazol, em dose única, e seu efeito sobre a  
dinâmica da microfilaremia durante 1 ano após o  
tratamento, em crianças e adolescentes infectados  
por *Wuchereria bancrofti* em Recife – Brasil.**



**UFPE**

**Recife  
2006**

# **José Ângelo Rizzo**

**Ensaio clínico randomizado comparando a eficácia,  
tolerância e dinâmica da microfilaremia após dose  
única de Dietilcarbamazina isolada ou em  
associação com Albendazol no tratamento de  
crianças e adolescentes infectados por *Wuchereria  
bancrofti* em Recife – Brasil.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor.

## **Orientadora**

**Dra. Gerusa Dreyer**

Professora Adjunta do Departamento de Medicina Tropical  
Centro de Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Pernambuco

**Recife  
2006**

**Rizzo, José Ângelo**

Ensaio clínico randomizado comparando a eficácia e dinâmica da microfilaremia após dose única de Dietilcarbamazina isolada ou em associação com Albendazol no tratamento de crianças e adolescentes infectados por *Wuchereria bancrofti* em Recife-Brasil / José Ângelo Rizzo. – Recife : O Autor, 2006.

x, 145 folhas : il., fig., tab.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2006.

Inclui bibliografia.

1. Medicina tropical – Doenças parasitárias. 2. Filariose (*Wuchereria bancrofti*) – Tratamento e tolerância. 3. Crianças e adolescentes – Dietilcarbamazina e Albendazol – Administração isolada ou combinada. I. Título.

616.995.132

CDU (2.ed.)

UFPE

616.9652

CDD (22.ed.)

BC2006-472

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS ACADÊMICOS**

Prof. Celso Pinto de Melo

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. José Tadeu Pinheiro

**DIRETOR SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

Profa. Heloísa Mendonça

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA  
TROPICAL**

Profa. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA TROPICAL**

Profa. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

**CORPO DOCENTE**

Profa. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Profa. Elizabeth Malagueño de Santana

Profa. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Profa. Geresa Dreyer Vieira

Prof. Joaquim Alfredo Alves Norões

Profa. Maria Amélia Vieira Maciel

Profa. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Profa. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Profa. Sílvia Maria de Lemos Hinrichsen

Profa. Vera Magalhães da Silveira



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
 PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
 CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL - MESTRADO E DOUTORADO

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DO DOUTORADO

JOSÉ ÂNGELO RIZZO

No dia 27 de janeiro do ano de 2006, às 08h00, na Sala Prof. Murilo La Greca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco- C.C.S./UFPE, os Professores: Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campelo (Deptº de Medicina Clínica/UFPE - Membro Externo), Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho (Deptº de Materno Infantil/UFPE - Membro Externo), Prof. Dr. Joaquim Alfredo Norões, (Deptº de Cirurgia/UFPE - Membro Externo), Profª Drª Vera Magalhães da Silveira ( Deptº de Medicina Tropical/UFPE - Membro Interno), e Profª Drª Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque (Deptº de Medicina Tropical/UFPE - Membro interno), componentes da Banca Examinadora em sessão pública, argüiram o Doutorando JOSÉ ÂNGELO RIZZO sobre a sua Tese intitulada " Ensaio clínico randomizado comparado a eficácia, tolerância e dinâmica da microfilaremia após dose única de dietilcarbamazina isolada ou em associação com albendazol no tratamento de crianças e adolescentes infectados por *Wuchereria bancrofti* em Recife - Brasil". Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta do Doutorando as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof. Dr. Antonio Roberto Leite Campelo

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Prof. Dr. Joaquim Alfredo Alves Norões

Profª Drª Vera Magalhães da Silveira

Profª Drª Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

*Aprova com distinção -*  
 APROVADO C/DISTINÇÃO  
*Aprova ef. distinção*  
 Aprobado c/distinção  
 Aprobado ef. distinção

Prof Dr. Antonio Roberto Leite Campelo.

*Antonio Roberto Leite Campelo*

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

*Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho*

Joaquim Alfredo Alves Norões

*Joaquim Alfredo Alves Norões*

Profª Drª Vera Magalhães da Silveira

*Vera Magalhães da Silveira*

Profª Drª Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

# Dedicatória

**A Bertha**

# Agradecimientos

À **Profa. Gerusa Dreyer**. Mestre incomparável.

Ao **Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes** e todos as pessoas que compõem o **Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco**.

Aos **Pacientes** e todos os que fazem o **Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência em Filariose (NEPAF)**.

À **ONG Amaury Coutinho**.

Aos **Amigos da Disciplina de Pneumologia**.

Ao **Prof. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho** e todos os que fazem o **Ambulatório** e a **Enfermaria de Pediatria do Hospital das Clínicas da UFPE**.

À **Dra. Elizeide Meireles**

Ao **Prof. José Natal Figueiroa**

Ao **Prof. Joaquim Norões**

Ao **Prof. David G. Addiss**

Ao **Dr. José de Arruda Queiroga**

Aos **Pacientes e seus Responsáveis**

# Sumário

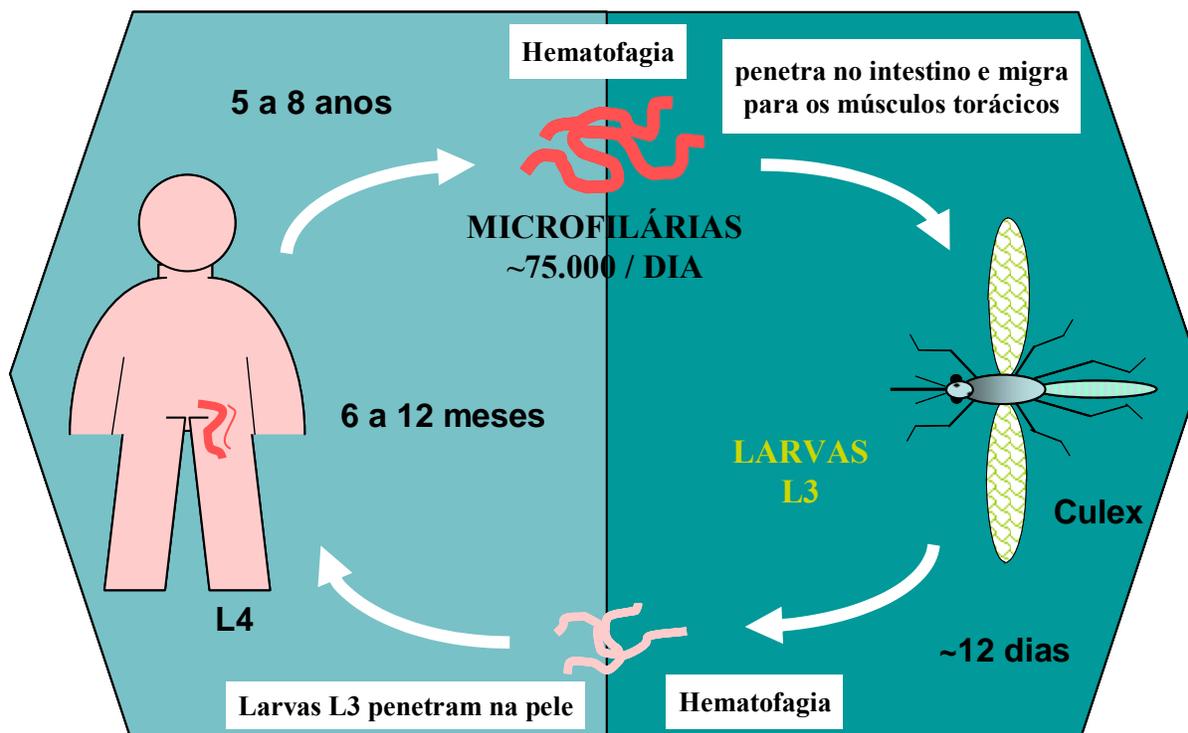
---

<b>1. Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2. Um breve histórico da filariose</b>	<b>5</b>
<b>3. A situação epidemiológica no Brasil e em Pernambuco</b>	<b>11</b>
<b>4. Manifestações clínicas da filariose bancroftiana</b>	<b>18</b>
<b>5. O programa global de eliminação da filariose linfática</b>	<b>31</b>
<b>6. Objetivos e questões de pesquisa</b>	<b>36</b>
<b>7. Artigo 1: Ensaio clínico randomizado comparando a eficácia após um ano de dose única de Dietilcarbamazina isolada ou em associação com Albendazol no tratamento de crianças e adolescentes infectados por <i>Wuchereria bancrofti</i> em Recife – Brasil</b>	<b>51</b>
<b>8. Artigo 2: Ensaio clínico randomizado comparando a tolerância de dose única de Dietilcarbamazina isolada ou em associação com Albendazol no tratamento de crianças e adolescentes infectados por <i>Wuchereria bancrofti</i> em Recife – Brasil.</b>	<b>77</b>
<b>9. Artigo 3. Dinâmica da microfilaremia ( <i>w. bancrofti</i>) em crianças e adolescentes tratados com dose única de Dietilcarbamazina isolada ou em associação com Albendazol, durante um ano após o tratamento.</b>	<b>109</b>
<b>10. Conclusões e sugestões</b>	<b>138</b>

# 1. Introdução

A filariose linfática é uma infecção parasitária produzida por helmintos da classe *Nematoda* das espécies *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *Brugia timori*. É uma doença disseminada nas áreas tropicais e subtropicais da Ásia, da África, Pacífico ocidental e parte das Américas, onde apenas a primeira é encontrada (Michael, 2000). Ocorre em indivíduos de todas as idades, especialmente naqueles carentes e de baixo nível sócioeconômico, sendo bastante conhecido o fato de ter distribuições focais, predominando em áreas de maior pobreza e urbanização inadequada, podendo variar bastante dentro de um mesmo município e até de um mesmo bairro. (Albuquerque e cols., 1996; Michael e Bundy, 1997; Braga e cols., 2001; Medeiros e cols., 2003; Washington e cols., 2004).

O ciclo biológico da filaria responsável por mais de 90% das infecções no mundo, a *Wuchereria bancrofti*, envolve um estágio no homem, seu hospedeiro definitivo, e outro nos agentes transmissores, na maioria dos casos o *Culex quinquefasciatus*. Os vermes adultos localizam-se no sistema linfático, onde podem viver de 5 a 8 anos (Vanamil e cols., 1996; Subramanian e cols., 2004). Durante sua vida reprodutiva, as fêmeas, após acasalamento, dão à luz milhões de microfilárias que são liberadas na corrente linfática e posteriormente alcançam a circulação sistêmica e têm uma vida média de 6 a 24 meses (Plaisier e cols., 1999). Durante a hematofagia, algumas dessas microfilárias podem ser ingeridas pelo mosquito transmissor, quando então passam por 3 estágios de amadurecimento. Em cerca de 12 dias transformam-se nas larvas infectantes L3, que são liberadas da probóscide do inseto durante a picada subsequente e penetram ativamente na pele, através da solução de continuidade. O período de amadurecimento da L3 até verme adulto leva de 6 a 12 meses (WHO, 1992). O ciclo biológico da *Wuchereria bancrofti* não pode ser concluído sem que ocorra a passagem das microfilárias pelo vetor. (Figura 1).



**Figura 1.** Ciclo biológico da *Wuchereria bancrofti*

Dos cerca de 120 milhões de indivíduos infectados, estima-se que aproximadamente 44 milhões sofrem de edema linfático de extremidades ou doenças urogenitais, principalmente hidrocele (WHO, 1995). Tanto as microfírias quanto os vermes adultos podem estar associados às manifestações clínicas da filariose. Às primeiras são imputadas as manifestações extralinfáticas da infecção, enquanto os vermes adultos causam lesões principalmente nos vasos linfáticos. (Dreyer e cols., 2000a; Dreyer, 1999a). Apesar de não ser responsável diretamente por uma expressiva mortalidade, a debilitação física, o estigma social e as perdas econômicas associadas à filariose linfática fizeram com que esta doença

fosse considerada pela Organização Mundial de Saúde como a segunda causa mundial de invalidez de longo prazo ou permanente (atrás apenas das doenças neuropsíquicas) (WHO, 2002), e resultou no esforço de organizar um programa intitulado “Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis - GPELF” (WHO, 1999), na tentativa de lidar com o problema em escala mundial.

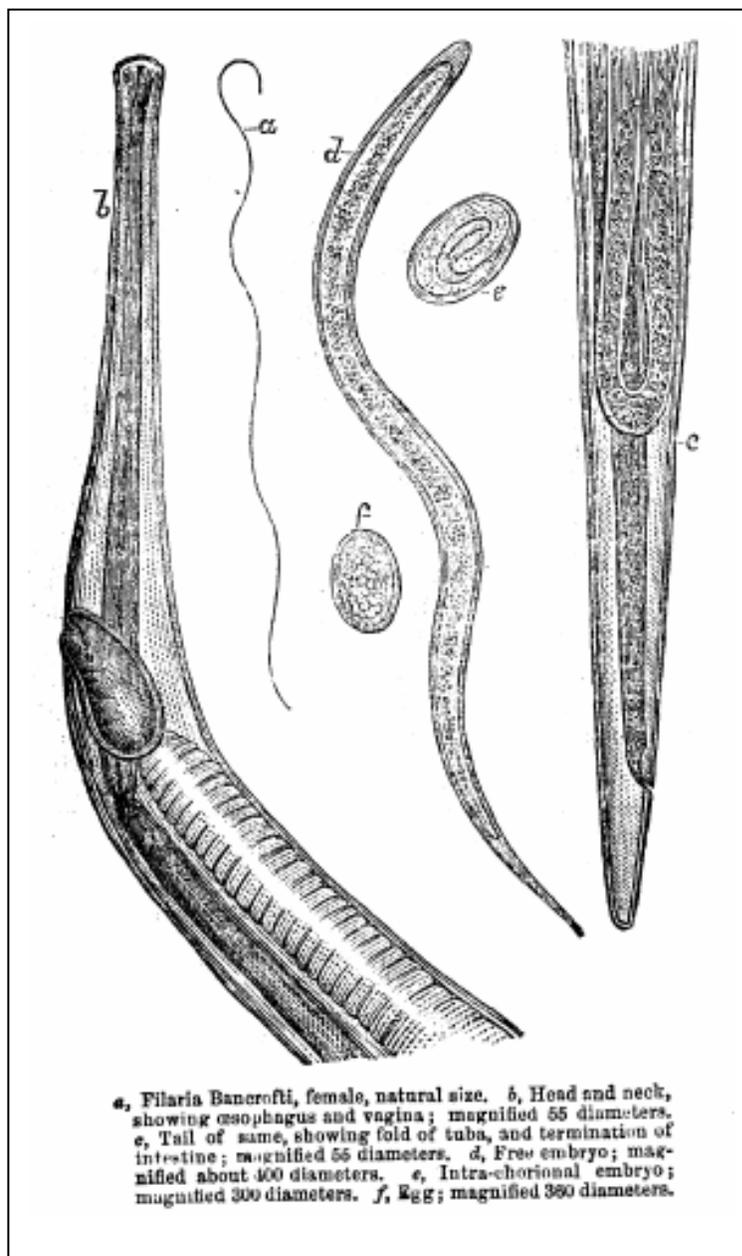
A própria Organização recomenda que os esquemas terapêuticos propostos sejam avaliados quanto à sua eficácia e tolerância (WHO, 2000), sendo este o principal motivo desta tese que está estruturada em duas partes. Na primeira fazemos uma breve revisão histórica, da situação epidemiológica no Brasil e em Pernambuco, das manifestações clínicas da infecção e finalmente uma apresentação do “GPELF”. Na segunda apresentamos os três artigos resultantes da investigação que empreendemos para avaliar e comparar a eficácia e a tolerância dos esquemas recomendados de dose única da associação Dietilcarbamazina/Albendazol (6mg/kg DEC + 400mg ALB) com a DEC isoladamente durante um ano após sua administração.

## 2. Um breve histórico da filariose

As manifestações da filariose linfática, especialmente a elefantíase, tem sido reconhecidas desde os tempos mais remotos dos registros da história humana. Escritos hindus e chineses relatam edemas de extremidades e de genitália que são muito sugestivos de lesões filariais. O médico/cirurgião indiano *Sushruta* no seu livro de medicina conhecido como *Sushruta Samhita*, cuja versão que nos chegou provavelmente é de 70 a.C., refere-se a uma doença a que deu o nome de *slipada* (*sli* : elefante; *pada* : perna) (Rajan , 2000).

Acredita-se que a filariose bancroftiana seja originária da Polinésia, de onde migrou para a China e posteriormente para outros países da Ásia e África (Laurence, 1968). Sua introdução nas Américas provavelmente ocorreu com a vinda dos escravos africanos. (Azevedo,1955).

O conhecimento desta doença pela medicina ocidental se deu com as expansões colonialistas dos séculos XVIII e XIX e o conseqüente contato dos médicos enviados nas expedições com as doenças tropicais exóticas. A primeira descrição da filariose credita-se ao médico francês Jean-Nicolas Demarquay em 1863 (Demarquay, 1863) que, trabalhando em Paris, identificou microfilárias em líquido quilocélico de um paciente procedente de Havana, Cuba. Pouco depois, em 1866, o médico alemão Otto Wucherer (Wucherer, 1866), trabalhando na Bahia, acidentalmente encontrou microfilárias na urina hematoquilosa de um paciente. O médico inglês radicado na Austrália, Joseph Bancroft retirou 4 vermes vivos do que acreditou ser uma hidrocele em 1876 e, no ano seguinte os enviou para o parasitologista inglês Cobbold (1877) que denominou a espécie *Filaria bancrofti* e publicou um desenho dos vermes bastante preciso (Figura 2).



**Figura 2:** Desenho original da *W. bancrofti* por Cobbold (1877).

Neste mesmo ano, o brasileiro Silva Araújo (1877) denominou o verme adulto *Wuchereria bancrofti*, em homenagem a Wucherer e Bancroft, que descreveram as microfilárias e os vermes adultos respectivamente. A partir deste fato estas denominações taxonômicas passaram a ser sinônimas.

Uma outra figura muito importante no fascinante caminho percorrido na busca do conhecimento desta doença foi Sir Patrick Manson que, em 1878, comprovou a hipótese levantada por Bancroft de que um mosquito era o transmissor da doença (Manson, 1878). Ele persuadiu seu jardineiro chinês, sabidamente microfilarêmico, a dormir numa “*mosquito house*”. No dia seguinte, coletou insetos ingurgitados com o sangue do paciente e identificou as microfilárias presentes neste sangue. Foi o próprio Manson quem constatou que o mosquito continha um número maior de microfilárias que o esperado pelo volume de sangue sugado, corretamente deduzindo que o vetor exercia um papel concentrador sobre as microfilárias circulantes. Também a este autor se devem as primeiras observações a respeito da periodicidade das microfilárias no sangue periférico (Manson, 1878). Uma excelente e elucidativa revisão deste período inicial pode ser apreciada no relato de Cobbold datado de 1879 (Cobbold, 1879)

Coube ao inglês George Low em 1900 (Low, 1900), confirmar a transmissão da doença pelo mosquito, descrevendo a migração das larvas infectantes para a probóscide do inseto, que escapavam pela bainha no momento da picada e, por movimentos ativos – e não por inoculação – penetravam na solução de continuidade da pele deixada pela picada. Foi Low também quem identificou o gênero *Culex* como sendo o transmissor da infecção bancroftiana.

Uma excelente revisão histórica sobre a filariose no Brasil foi publicada pelo Prof. Amaury Coutinho e cols. em 1996 (Coutinho e cols., 1996). Uma outra revisão que nos ajuda a compreender a evolução da doença e seu enfrentamento no Brasil foi feita por Zulma Medeiros e cols. (Medeiros e cols. 2003) que fazem um importante levantamento histórico sobre o controle da filariose linfática no Brasil, cobrindo os períodos de 1951 a

2000. Nelas aprendemos que as campanhas de controle são tentadas desde a década de 50, quando inquéritos epidemiológicos nacionais foram iniciados, não só procurando identificar a prevalência de infecções, mas também as espécies transmissoras.

A contribuição dos pesquisadores pernambucanos ao conhecimento desta doença tomou impulso quando o Instituto Aggeu Magalhães foi inaugurado em 1950, pouco depois da morte do seu idealizador, o próprio Prof. Aggeu. Em 1985, a Dra. Gerusa Dreyer junto com outros pesquisadores, deram início a um projeto amplo, inicialmente intitulado “Estudos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, imunopatológicos e terapêuticos da filariose bancroftiana em Recife – Brasil”, resultando na produção de uma massa enorme de conhecimentos sobre a biologia do parasito e sua transmissão, as manifestações clínicas, epidemiologia, diagnóstico, controle e tratamento desta infecção.

A partir de 1994 foi criado um outro centro de atendimento e pesquisas, o Núcleo de Ensino, Pesquisa e Atendimento em Filariose (NEPAF) na Universidade Federal de Pernambuco/Hospital das Clínicas cujas características de transdisciplinaridade agregou à pesquisa em filariose a assistência clínica, no seu sentido mais geral, envolvendo profissionais das diversas áreas de saúde, em colaboração com o Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Este frutífero convívio gerou inúmeras pesquisas clínicas com várias contribuições significativas ao conhecimento desta doença, especialmente na área da urofilariose. Notadamente, a identificação pela primeira vez dos ninhos de vermes adultos de filárias nos vasos linfáticos dilatados – validando o método da ultra-sonografia na identificação da infecção bancroftiana - e acrescentando uma ferramenta valiosíssima nas correlações geradas a partir de então, entre a clínica e os achados anátomopatológicos, que permitiram a formulação de uma hipótese da patogênese do dano linfático e mostrando que

o aparecimento da doença é multifatorial (Dreyer e cols., 2000a; 2000b). Esse conhecimento gerou um programa de atendimento de pacientes com as várias formas de disfunção linfática que é reconhecido pelos organismos internacionais, notadamente a OMS, e é adotado em vários países divulgado *in loco* pelo *International Training Center* do NEPAF, oficializado em 1999 no reitorado do Professor Mozart Neves.

### **3. A situação epidemiológica no Brasil e em Pernambuco**

No Brasil, atualmente, são considerados estados onde ainda há filariose linfática Pernambuco, Alagoas e Pará (Brasil – Ministério da Saúde, 2002). Este último é considerado foco sob controle já que dados de inquéritos hemoscópicos mostram que desde 1998 apenas 1 indivíduo infectado foi identificado; em 2002 e 2003 avaliações entomológicas também não detectaram mosquitos infectados (Fontes e cols., 2005) e a pesquisa de antígeno filarial através do teste imunocromatográfico do cartão ICT em 2816 indivíduos também não detectou nenhum caso positivo (Rocha e cols., 2005).

Os antigos focos de Santa Catarina (São José da Ponta Grossa, Barra e Florianópolis) são considerados extintos (Schlemper e cols., 2000). Os focos do Amazonas, Bahia, Maranhão e Rio Grande do Sul não têm sido pesquisados nos últimos anos, não havendo informações epidemiológicas disponíveis e, de um modo geral, não são considerados pelo Ministério da Saúde do Brasil como focos de infecção filarial (Brasil – Ministério da Saúde, 2002).

Os dados oficiais brasileiros relatam que a positividade para microfilárias em inquéritos hemoscópicos em Maceió – único foco no Estado de Alagoas – era de 0,05% em 2001 e que foi reduzida para 0,01% em 2002. Na região metropolitana do Recife (nos municípios de Recife, Olinda, Jaboatão e Paulista) era de 0,91% em 2001 caindo para 0,83% em 2002. (Brasil. Ministério da Saúde, 2002)

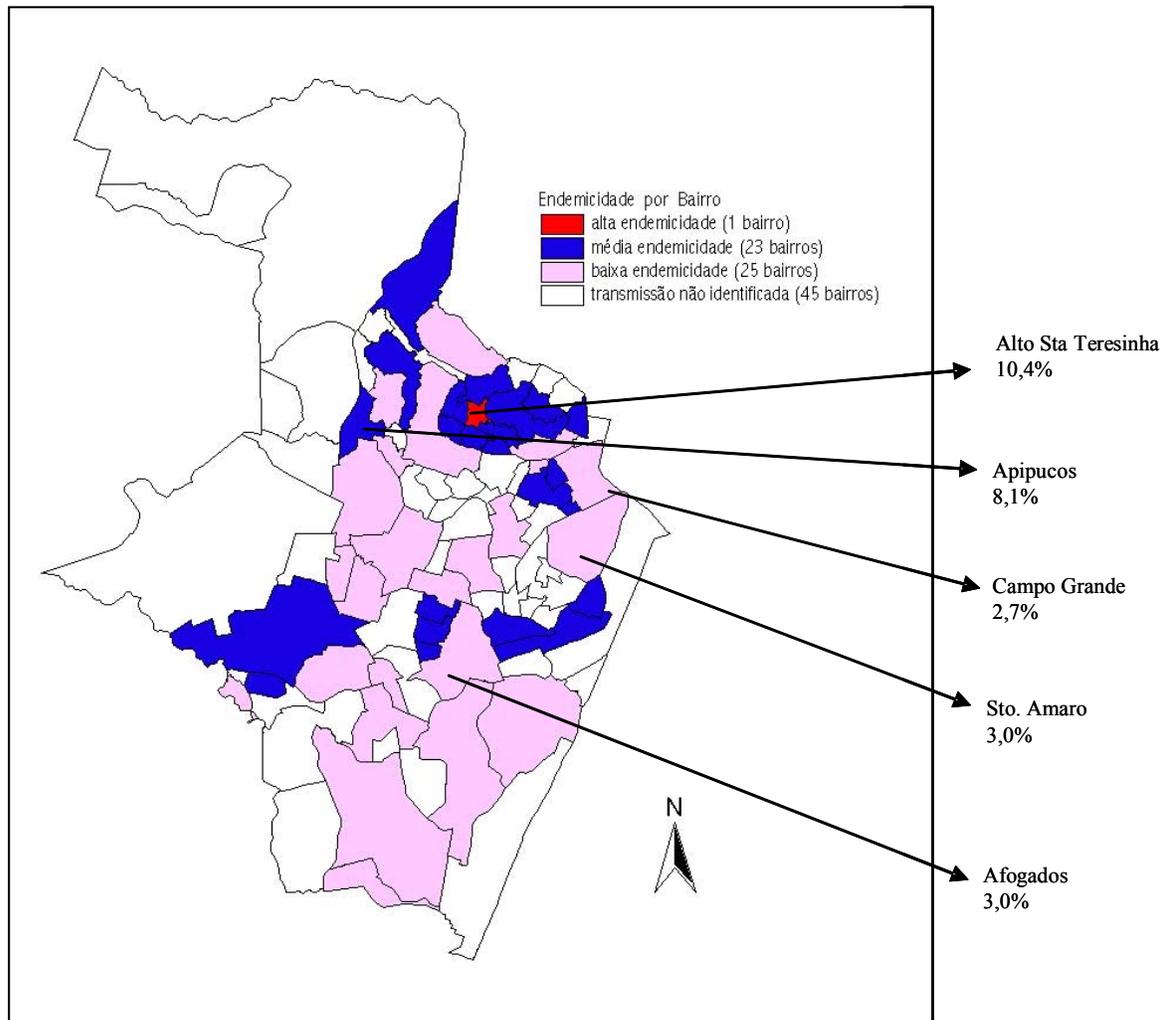
Em Pernambuco, a região metropolitana do Recife é a única que apresenta infecção autóctone - Recife, Olinda e Jaboatão dos Guararapes são os focos importantes e bastante ativos. Casos esparsos foram identificados nos municípios de Moreno (2 casos), Ilha de Itamaracá (13 casos), Paulista ( 3 casos), Abreu e lima (1 caso), Camaragibe (2 casos) e Cabo de Santo Agostinho (1 caso). (Medeiros e cols., 1999; Brasil – Ministério da Saúde,

2000). Em reunião da Organização Pan Americana de Saúde em 2002 (PAHO, 2002) foram apresentados pelos representantes brasileiros para os três municípios e mais o de Paulista as taxas de prevalência apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1:** Inquérito hemoscópico de detecção de microfilaremia na Região Metropolitana do Recife.

Município	População/2002	Prevalência média	Nº estimado de infectados
Recife	1.499.136	1,25%	37.700
Olinda	373.478	1,30%	9.300
Jaboatão	601.425	1,69%	20.300
Paulista	272.913	0,20%	1.400
Total	2.696.952	-	68.700

No município do Recife, a Secretaria de Saúde da Prefeitura Municipal fez um levantamento hemoscópico por gota espessa em 1999 e 2000 em 18.279 pessoas cuja distribuição dos casos identificados está exposta na figura 3 (Prefeitura do Recife, 2002).



**Figura 3.** Nível de endemicidade da filariose linfática segundo os bairros. Recife 1999-2000. Alta endemicidade: prevalência > 10%, Média endemicidade: >5% < 10%, Baixa endemicidade: < 5%.

Dos bairros do Recife, o Alto Santa Teresinha (10,4%), Água Fria (6,2%) e Linha do Tiro (5,0%) no Distrito Sanitário II e Apipucos (8,1%) no Distrito Sanitário III foram os que apresentaram maior endemicidade.

Entre 1990 e 1991 Albuquerque e cols. (1995) realizaram um estudo de prevalência antes de intervenções de controle da filariose em duas áreas urbanas do Recife, Coque e Mustardinha. Em 1991-92, foi realizado um inquérito epidemiológico bem mais amplo em 39 das 223 áreas de favelas do município (10.581 indivíduos), escolhidas aleatoriamente (Maciel e cols., 1996). Em ambos os casos foram realizadas pesquisas de microfilária em 60µl de sangue capilar colhidos entre 20:00 e 24:00 horas. Os resultados mostram algumas diferenças importantes em alguns bairros quando comparados aos do inquérito de 1999-2000 realizado pela Prefeitura do Recife. Para exemplificar, as prevalências encontradas por Maciel e cols. (1996) nos bairros de Campo Grande (14,6%), Campina do Barreto (11,6%), Santo Amaro (11,4%) e Mustardinha (10%) são bem diferentes daquelas da Prefeitura do Recife em 1999/2000, respectivamente: 2,72%, 1,57%, 3,0% e 1,96%. Albuquerque e cols. (1995), que estudaram apenas o Coque e Mustardinha, encontraram prevalências de 10,7% e 9,3% respectivamente. No Coque o levantamento da Prefeitura em 1999-2000 não detectou casos e na Mustardinha a prevalência foi de 1,96%. Houve uma ação antifilarial nestes dois bairros em 1991, em um, a administração de DEC em doses baixas trimestrais por nove ciclos, no outro, ao tratamento com DEC associaram-se medidas de controle ao vetor; isto poderia ser uma das explicações para as divergências. (Regis e cols. , 1996). Entretanto, nos demais bairros não houve ações de urbanização ou de

tratamento dos microfilarêmicos que possam justificar estas diferenças, ficando como possível explicação diferenças no método de detecção.

Em Olinda, Dreyer e Medeiros (1990) haviam detectado positividade para microfilárias em 40% dos indivíduos da localidade de Sapucaia, utilizando o método de filtração – bem mais sensível que o da gota espessa. Em dois bairros desta cidade, Maciel e cols. (1994), utilizando esta última técnica, observaram uma prevalência de apenas 12,3%. Mais recentemente, Braga e cols. (2001) verificaram uma prevalência de infecção na cidade de 1,3%, com uma clara tendência à aglomeração dos casos identificados em áreas consideradas de maior risco ambiental. Nestas áreas, a mesma autora pouco depois realizou um inquérito em 5.258 moradores (Braga, 2002), tendo observado uma taxa de prevalência geral de 6,2% (8,5% nos homens e 4,6% nas mulheres). É interessante ressaltar que entre os habitantes masculinos com idade de 15 a 29 anos foi observada prevalência de 13,5%.

Em Jaboatão dos Guararapes, no Distrito de Cavaleiro (população 137.826 – IBGE 1996), Bonfim (2002) verificou uma prevalência de 2,2%, com variação importante entre os bairros: desde 11,1% no Alto São Sebastião até zero em 5 bairros (Alto Dois Carneiros, Curado II, Ibura, Loteamento Santa Joana e Vila das Aeromoças). Considerando os bairros de maior endemicidade, que são contíguos (Alto São Sebastião, Alto da Colina, Baixa da Colina, Cavaleiro e Jardim Monte Verde), a média de prevalência foi de 6,7%.

Como podemos verificar, apesar de alguns dados conflitantes sobre a exata magnitude, a infecção filarial é ainda um importante problema de saúde pública na região metropolitana do Recife, mais evidente se levarmos em consideração o fato de que os

inquéritos hemoscópicos apresentam uma sensibilidade bem menor para diagnosticar a infecção que os métodos de identificação de antígenos filariais (Lammie,1998).

## **4. Manifestações clínicas da filariose bancroftiana**

No passado houve várias tentativas de classificar a filariose bancroftiana baseadas nas características clínicas, parasitológicas e imunológicas da doença. As mais antigas propunham o agrupamento dos pacientes em assintomáticos, agudos e crônicos, já que se acreditava que o quadro clínico progredia nessa ordem e, em paralelo, se dava o desaparecimento das microfilárias circulantes, em decorrência do “amadurecimento imunológico” do indivíduo. Pensava-se também que o parasito era bem tolerado pelos indivíduos assintomáticos, hiporresponsivos aos antígenos filariais, em decorrência de um “acordo imunológico”. A progressão para os estágios crônicos da doença se daria por conta da quebra deste “acordo”, com modificações no reconhecimento imunológico dos antígenos filariais e conseqüente obstrução linfática pelos vermes vivos ou mortos. (Ottesen, 1980; WHO 1985; King e Nutman, 1991).

Vários avanços nos últimos 15 anos permitiram uma melhor compreensão da patogênese das manifestações linfáticas associadas à infecção filarial. No modelo proposto por Dreyer e cols. (2000a; 2000b), o dano linfático promovido pelos vermes vivos ou em decorrência de sua morte, associado a outros fatores, especialmente infecções bacterianas, carga parasitária e localização dos vermes adultos, podem acarretar, com o passar do tempo, nas manifestações mais conhecidas da doença: a elefantíase, mais comum nas mulheres, e as doenças urogenitais (principalmente hidrocele), nos homens (Gyapong e cols, 1994; Lammie e cols, 1993; WHO, 1994).

Como as manifestações clínicas da filariose linfática aparecem menos freqüentemente nas crianças (Braga, 1996) as investigações no passado focaram principalmente as fases mais tardias da vida, entretanto, nos últimos anos tem sido reconhecido que na infância e na adolescência a infecção e a doença são bem mais freqüentes do que se imaginava (Witt e

Ottesen, 2001; Jungman e Figueiredo-Silva, 1989; Dreyer e cols. , 2001a). Embora os achados histopatológicos sejam semelhantes na população adulta e infantil no que diz respeito ao dano produzido no vaso linfático pelo verme adulto, na população pediátrica há um envolvimento predominante dos linfonodos, especialmente os inguinais, axilares e epitrocleanos, com a presença de vermes adultos e dilatações linfáticas tanto nos vasos aferentes como eferentes (Jungman e cols., 1991; Dreyer e cols, 1999a). Nos adolescentes e adultos jovens os vermes parecem evitar os linfonodos. Um tropismo aparentemente decorrente da produção hormonal nos homens atrai os vermes adultos para os linfáticos intraescrotais, sendo identificados nesta localização em 88% dos indivíduos microfilarêmicos, o que explicaria a elevada prevalência das manifestações clínicas urogenitais no sexo masculino(Norões e cols, 1996a). Nas mulheres, os linfáticos periféricos que drenam os linfonodos crurais, inguinais, epitrocleanos e mamários são os sítios onde os vermes adultos são mais encontrados (Dreyer, 2004).

As expressões clínicas da filariose bancroftiana não são patognomônicas, podendo resultar também de uma série de outras doenças de origem não filarial, muitas vezes tornando difícil estabelecer com segurança sua relação com a infecção pela *Wuchereria bancrofti*. Nas áreas endêmicas, apesar de ser reconhecido que o dano linfático ocorre em praticamente todos os indivíduos infectados, muitos permanecem assintomáticos, enquanto que uma parcela relativamente pequena desenvolve as formas clínicas ao longo da vida, a depender de co-fatores como o número, a sobrevivência ou morte dos vermes adultos, sua localização e infecções bacterianas associadas, entre outros (Kumaraswami e cols., 2000; Dreyer e cols., 2000a)

## **4.1 Manifestações linfáticas**

### **4.1.1. Linfangiectasia subclínica**

Dilatações linfáticas são achados universais nos locais onde se encontram os vermes adultos e agravam-se com o passar do tempo, enquanto os parasitos permanecem viáveis. São identificadas facilmente pela ultra-sonografia nos linfáticos intraescrotais, junto com a presença dos vermes vivos e sua movimentação aleatória característica – a “dança das filárias” (Dreyer e cols, 1999a; Norões e cols, 1996b). Nos linfáticos dos membros inferiores a linfocintigrafia também permite a visualização das dilatações (Carmo Neto e cols., 1992; Freedman e cols., 1994) mas os achados são inespecíficos (Marchetti e cols., 1998).

A dilatação e a ausência de infiltrado inflamatório é achado marcante nas biópsias de vasos linfáticos que contêm apenas vermes adultos vivos (Figueiredo-Silva e cols., 1994; Jungman e cols, 1992). Embora seu mecanismo seja desconhecido, acredita-se que produtos secretórios/excretórios do parasito adulto tenham um papel importante (Dreyer e cols, 2000b). Com sua progressão, a linfangiectasia pode passar de uma condição subclínica para uma situação em que pode ser palpada ou mesmo percebida à inspeção, particularmente nos linfáticos que drenam o conteúdo escrotal. A progressão da dilatação linfática é muito heterogênea entre os indivíduos, da mesma forma que difere de um vaso linfático para outro no mesmo indivíduo. Dreyer e cols. (2002) estimaram em 1,2mm por ano a progressão desta dilatação. Com o tempo, quando passa a haver disfunção linfática e dependendo da sua localização, intensidade, extensão e presença dos fatores associados citados anteriormente, surgem outras formas da doença filarial crônica.

#### 4.1.2 Linfangite filarial aguda

A morte do verme adulto, espontânea ou provocada pela ação de medicamentos, põe fim à fase não inflamatória da dilatação linfática. Esse fato resulta na formação de nódulos que passam despercebidos em muitos indivíduos. Nesses casos, são detectados apenas quando os pacientes são submetidos ao exame de conteúdo escrotal ou do trajeto dos vasos linfáticos de outras regiões. Em outros pacientes, este fenômeno é acompanhado de sinais flogísticos, com dor e rubor no local da inflamação provocados pelas reações do organismo ao verme morto, associado à inflamação dos vasos linfáticos, a linfangite, que, quando ocorre nos membros inferiores ou superiores, é tipicamente retrógrada. Nos homens, os linfáticos da bolsa escrotal são muito freqüentemente acometidos (Norões e cols., 2003). Na fase inicial desta reação, forma-se um granuloma típico, com eosinófilos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Na fase tardia células gigantes multinucleadas são vistas em contato íntimo com os restos do parasito e há deposição concêntrica de colágeno. Finalmente, numa fase posterior, ocorre recanalização do fluxo linfático, podendo haver algum grau de dano residual (Figueiredo-Silva e cols., 2002).

Nos linfáticos intra-escrotais, esta reação é localizada, circunscrita ao granuloma e apenas à área que guarda estreita relação com o nódulo. Quando presente, a dor é difusa, imprecisa na sua localização e, por isso, a literatura descrevia erroneamente esta reação como funiculites, epididimites, orquiepididimites ou orquiepididimofuniculites. Os achados cirúrgicos e histopatológicos sugerem que esta reação é circunscrita e deve ser apenas descrita como uma linfangite localizada (Norões e cols., 2003).

#### 4.1.3 Síndromes de disfunção linfática: Hidrocele e linfedema

A hidrocele é a manifestação clínica mais comum da filariose linfática e, em zonas de alta transmissão, até 40% dos homens são acometidos (Gyapong e cols, 1998). Pode ocorrer de forma crônica, resultante de descompensação tardia da dilatação linfática, associada a um possível efeito irritativo da retenção de macromoléculas e extravasamento de linfa, capazes de provocar irritação da túnica vaginal, fibrose progressiva e acúmulo de líquido intracavitário (Dreyer e Norões, 2004).

Por outro lado, a formação dos granulomas decorrentes da morte do verme adulto nos linfáticos intra-escrotais, assintomática em 50% dos casos, freqüentemente resulta em hidrocele aguda. Norões e cols. (2003) relatam que em 179 pacientes acompanhados por 18 meses que tiveram um evento isolado de formação de nódulo isso ocorreu em 22%, teve uma duração média de 61 dias e foi mais freqüentemente observada quando ocorreram mais de um granuloma no mesmo local ou quando os linfáticos paratesticulares superiores eram acometidos. A reabsorção foi creditada à recanalização dos linfáticos. Em 5% desses 179 indivíduos a formação do granuloma resultou em hidrocele crônica.

Em áreas de elevada transmissão, a associação da disfunção linfática com múltiplos eventos de formação de nódulos decorrentes da morte de vermes adultos aumenta o risco de hidrocele crônica e explica sua elevada prevalência nestas populações ( Gyapong e cols, 1998; Norões e cols, 2003). Com o avançar da idade, há um aumento da freqüência da hidrocele bilateral e diminui a identificação da infecção ativa (Maciel, 2005).

O linfedema de pele é uma manifestação mais freqüentemente encontrada nos membros inferiores, podendo também ser visto na bolsa escrotal, no pênis e, menos

comumente, nos membros superiores e mamas e apenas ocasionalmente na vulva (Pani e cols., 1995; Bandyopadhyay, 1996). Ao contrário do que ocorre na hidrocele aguda, rarissimamente um episódio de linfangite filarial aguda provoca edema distal e, quando acontece, é transitório e desaparece em poucas semanas, sem seqüelas clínicas. (Dreyer e cols., 1999c). Por outro lado, a disfunção linfática crônica, decorrente da dilatação, resulta em acúmulo intersticial de macromoléculas muito grandes para serem drenadas pelos vasos sanguíneos, alterando as forças osmóticas e gerando edema intersticial crônico. Na maioria dos indivíduos estas alterações permanecem subclínicas. Em alguns, os mecanismos compensatórios são superados por infecções secundárias, especialmente dos membros inferiores, com episódios recorrentes de linfangite reticular aguda – a erisipela - que podem resultar em mais linfedema, fibrose e esclerose da pele, a elefantíase. Mais raramente o escroto, pênis, mamas e vulva podem também desenvolver elefantíase (Dreyer e Piessens, 2000a). É importante chamar a atenção que não só a filariose pode levar à elefantíase. O dano linfático, de qualquer natureza, que resulte em linfedema crônico e predisposição às infecções secundárias recorrentes e suas conseqüências, especialmente nos membros inferiores, também pode ter o mesmo desfecho (Edwards, 1963).

#### 4.1.4 Síndromes de fistulização linfática

Ocasionalmente pode haver a ruptura dos vasos linfáticos para dentro do sistema excretor urinário, ou para dentro de cavidades naturais. No primeiro caso ocorre a quilúria, que acomete homens e mulheres igualmente. No segundo, a túnica vaginal testicular é mais

freqüentemente acometida levando à quilocele. Em áreas endêmicas, ambos os quadros são associados à infecção filarial. (Dreyer e Piessens, 2000a)

Na quilúria, apesar de intermitente, há uma perda expressiva de proteínas, principalmente fibrinogênio e imunoglobulinas que pode levar a um estado de debilitação física e magreza – ao contrário do edema generalizado provocado pela perda de albumina, como na síndrome nefrótica.

O linfo-escroto é uma manifestação incomum que tem sua fisiopatologia pouco conhecida, embora tenha sido associado a cirurgias prévias de hidrocele e quilocele (Acton e Rao, 1930). A formação de delicadas vesículas cheias de linfa na parede escrotal decorrentes do plexo superficial, que facilmente se rompem, leva a um embaraçoso quadro de linforréia. Além do mau odor, esta condição freqüentemente evolui para o linfedema e elefantíase escrotal com a vulnerabilidade às infecções repetidas.

#### 4.1.5 Adenopatia

Na adenopatia filarial, o enfartamento é geralmente indolor e, embora acometendo indivíduos de todas as idades, dependendo da primeira exposição ao parasito, é mais prevalente nas crianças (Jungman e Figueiredo-Silva, 1989; Jungman e cols., 1991). Comumente é identificada nas regiões inguinal, epitroclear e axilar e, apenas ocasionalmente, em outros locais (Figueiredo-Silva e cols., 1994; Braga, 1996). A morte do verme adulto situado no linfonodo pode dar origem à adenite que normalmente é autolimitada e também não está comumente associada a edema distal. Quando ocorrem re-agudizações, normalmente refletem a morte posterior de vermes localizados na mesma

área. Frequentemente é diagnosticada por exame histopatológico do nódulo retirado por suspeitas clínicas outras (Jungman e Figueiredo-Silva, 1989; Jungman e cols, 1992). A ultra-sonografia pode identificar vermes adultos nestes linfonodos (Dreyer e cols., 1999b).

## **4.2 Manifestações extralinfáticas**

Das manifestações extralinfáticas da doença de Bancroft, duas estão associadas às microfilárias e merecem destaque: a renal e a eosinofilia pulmonar tropical (EPT). São descritas também artrites, formação de granulomas em baço e em outros órgãos, esplenomegalia, endomiocardiofibrose e *rash* que, ou são raras, ou não têm sua associação com a filariose bancroftiana solidamente definida (Dreyer e Norões , 2001b).

### **4.2.1 Doença renal**

A doença renal é raramente observada em pacientes sem microfilaremia e caracteriza-se por hematúria microscópica e proteinúria, que ocorrem em cerca de 45% dos pacientes microfilarêmicos. O dano renal pode estar associado à agressão mecânica glomerular pelas microfilárias ou por deposição de imunocomplexos. O tratamento com drogas microfilaricidas pode desencadear estas manifestações em indivíduos microfilarêmicos sem hematúria ou proteinúria e exacerbá-las naqueles em quem já existem. Com o desaparecimento dos embriões, mesmo sem a morte dos vermes adultos, há completa resolução do quadro (Dreyer e cols., 1992, Dreyer e cols.,1999d).

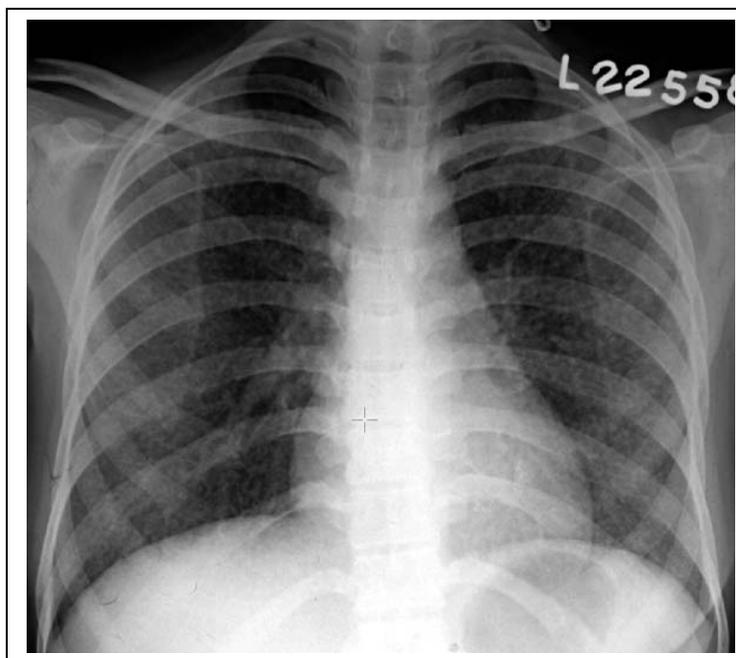
### **4.2.2 Eosinofilia Pulmonar Tropical (EPT)**

A eosinofilia pulmonar tropical foi descrita pela primeira vez no Recife pelo Professor Amaury Coutinho (1949). Diferentemente das síndromes pulmonares eosinofílicas associadas a infecções por geo-helminhos, cuja transitoriedade está relacionada à passagem das larvas pelo pulmão como parte do seu ciclo evolutivo, a EPT caracteriza-se por sintomas respiratórios crônicos, na maioria das vezes tosse noturna, às vezes cursando também com crises asmátiformes e alterações radiológicas. A periodicidade predominantemente noturna dos sintomas respiratórios e sua cronicidade, a elevada eosinofilia (acima de 2.000 células por ml de sangue) e a resposta à dietilcarbamazina são os elementos chave de diagnóstico (Rizzo e cols., 2002). É reconhecido que o *Strongyloides stercoralis* também pode provocar uma síndrome semelhante que, entretanto, não responde ao tratamento com DEC (Rocha e cols., 1995).

Do ponto de vista histopatológico ocorre inicialmente intenso infiltrado pulmonar eosinofílico, acompanhando a importante eosinofilia sangüínea, com pneumonia, broncopneumonia, microabscessos e granulomas eosinofílicos. Seis meses a 2 anos após o início o infiltrado dá lugar a um exsudato misto, constituído por eosinófilos, células mononucleares e histiócitos. A formação de fibrose é observada desde o começo e, com o passar do tempo, resulta em cicatrizes focais, embora extensas, o que raramente leva a comprometimento funcional tão importante quanto nas alveolites fibrosantes idiopáticas. Fígado, baço e linfonodos também podem estar comprometidos (Udwadia, 1975).

Os achados radiológicos em 139 casos observados por Rizzo (1975) foram os seguintes: normal em 62 casos (45%), com imagens sugestivas de infiltração peribroncovascular em 30 (22%), padrão micronodular em 21 (15%), aspecto granuloso em 15(11 %), aspecto retículointersticial em 8 (6%), sugerindo fibrose pulmonar

(principalmente nos pacientes com maior tempo de doença), e em três (2%), havia tuberculose associada.



**Figura 4.** Radiografia de paciente com EPT. Padrão micronodular.

O padrão das alterações funcionais à espirometria é heterogêneo, relacionado também com o estágio evolutivo da doença. Em mais da metade dos 30 casos estudados por Rizzo e Rizzo (1989) havia um quadro prevalentemente obstrutivo, sendo que em seis com reversibilidade significativa após uso do broncodilatador, simulando asma. As alterações obstrutivas representam a regra nos pacientes diagnosticados em fase inicial da síndrome, e um padrão prevalentemente restritivo se instala com o passar do tempo, acompanhando as alterações de fibrose observadas na histopatologia.

A fisiopatologia da eosinofilia pulmonar tropical está associada a um desequilíbrio na relação parasito/hospedeiro, com o aprisionamento e destruição dos embriões no pulmão por mecanismo anticorpo-dependente e subsequente citotoxicidade envolvendo principalmente eosinófilos. Os parasitos degenerados liberam antígenos localmente o que estimula ainda mais a resposta do hospedeiro (Ottesen e Nutman, 1992). Aparentemente esta quebra de acordo parasito/hospedeiro estaria mediada pela formação de anticorpos contra a enzima filarial gama-glutamil transpeptidase, homóloga da enzima humana, presente nas células epiteliais pulmonares (Lobos e cols., 1996), o que abre uma importante janela para a possibilidade de que a EPT seja, na realidade, uma doença auto-imune. A permanente chegada aos pulmões das larvas liberadas pelos vermes adultos nos vasos linfáticos forneceria o estímulo que garantiria a cronicidade da síndrome (Dreyer e cols, 1996a).

### **4.3 O custo econômico e social**

A filariose foi classificada em segundo lugar pela Organização Mundial de Saúde entre as doenças incapacitantes, atrás apenas da depressão e transtornos bipolares (WHO, 2002). Esta incapacidade produz perdas econômicas significativas, especialmente se levarmos em consideração a fragilidade social das populações mais acometidas. Na Índia é a principal responsável por faltas ao trabalho e estima-se em 1,5 bilhão de dólares americanos o custo anual da doença, seja com dias de trabalho e produtividade perdidos, seja com o tratamento. Na África o custo econômico e social também é enorme em países como a Tanzânia, Gana, bem como no Sudeste asiático e Haiti (Haddix e Kestler, 2000).

No Brasil não há estudos a respeito, mas não é difícil imaginar o impacto da doença nas comunidades carentes, onde é mais prevalente.

A doença carrega consigo também estigmas sociais importantes, com comprometimento psicológico para o indivíduo e seus familiares, perda de auto-estima e segregação. A reduzida probabilidade de constituir família e as disfunções sexuais, com relacionamentos sexuais insatisfatórios, dolorosos ou impossíveis acrescentam uma sobrecarga emocional imensurável (Dreyer e cols., 1997; Dreyer e Norões, 1998).

## **5. O programa global de eliminação da filariose (GPELF)**

A filariose linfática foi considerada uma das seis doenças erradicáveis do mundo (CDC,1993) e, pelo seu impacto mundial, sua eliminação constitui-se em objetivo prioritário da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997). Para implementação, foi organizada sob sua égide uma aliança entre governos, organizações de saúde e indústria farmacêutica que resultou em um programa global para a eliminação da filariose linfática, o GPELF (*Global Programe to Eliminate Lymphatic Filariasis*) (WHO, 1999). Ficou estabelecido que a melhor estratégia seria o tratamento em massa das populações acometidas, adultos e crianças (Ottesen e cols., 1997), abandonando as práticas anteriores de busca de casos e tratamento individual ou de controle do vetor, apesar de ser reconhecido pelo seu grande valor na interrupção da transmissão é oneroso e de difícil sustentabilidade e infelizmente não faz parte das prioridades de muitos países endêmicos. Assim, a incorporação do mesmo no controle da interrupção da transmissão dependerá de cada país.

A estratégia proposta tem a sua sustentação em três considerações biológicas importantes: 1º) o fato de não existirem reservatórios naturais que não o ser humano para a *Wuchereria bancrofti* (espécie responsável por mais de 90% das infecções filariais na população mundial); 2º) não há amplificação da infecção no vetor, ou seja, as microfilárias ingeridas não se multiplicam no mosquito transmissor ; 3º) a infecção filarial é um evento pouco provável, estimando-se serem necessárias 15.500 picadas pelo *Culex quinquefasciatus* albergando larvas infectantes para produzir um novo caso de filariose (Hairston e de Melon, 1968; Southgate, 1992).

As drogas disponíveis para o tratamento da filariose são a Dietilcarbamazina (DEC), o Albendazol (ALB) e a Ivermectina (IV). A recomendação do GPELF é a utilização anual

e em dose única da combinação DEC + ALB, exceto na África subsaariana onde a *O. volvulus* e a *L. loa* são co-endêmicas com a *W. bancrofti*, devido às graves reações adversas provocadas pela DEC nos pacientes infectados por estes parasitos. Nesta região deve ser empregada a combinação ALB + IV.

Estes medicamentos têm uma ação bastante eficaz sobre as microfilárias circulantes responsáveis pela transmissão da infecção, reduzindo por mais de um ano a quase zero os níveis sanguíneos na maioria dos indivíduos. Por outro lado, as populações de vermes adultos são pouco atingidas. A Ivermectina não parece ter qualquer ação adulticida, mesmo em altas doses (Dreyer e cols., 1996b), a DEC tem eficácia parcial, matando apenas cerca da metade dos ninhos de parasitos. O efeito adulticida do albendazol foi recentemente estudado com o uso da ultrasonografia e exame físico na detecção de nódulos filariais, mostrando que a droga parece interferir na eficácia da DEC quando co-administrados (Dreyer e cols., 2006).

Devido a esta ineficiente ação adulticida, as drogas devem ser administradas anualmente nas populações endêmicas, durante 4 a 6 anos, impedindo a transmissão da infecção pelo tempo estimado de vida reprodutiva das fêmeas adultas o que, teoricamente, com o passar do tempo, resultaria na eliminação da parasitose (Ottesen e cols., 1997).

Surpreendentemente, a decisão da recomendação da associação do ALB à DEC ou Ivermectina nos esquemas de tratamento de massa, que devem ser administrados a centenas de milhões de pessoas, foi baseada em apenas dois ensaios clínicos de avaliação de eficácia publicados na época (Addiss e cols., 1997, Ismail e cols., 1998) e um ainda no prelo (Ismail e cols., 2001), com número pequeno de pacientes tratados e, principalmente, sem um braço comparativo no qual os pacientes fossem tratados apenas com DEC (Ottesen e cols., 1999).

---

Estes autores levaram em consideração a boa eficácia obtida em uma pesquisa também do Sri Lanka usando altas doses de albendazol (400mg duas vezes ao dia durante três semanas) estudando 15 pacientes microfilarêmicos (Jayakody e cols, 1993). Por fim, um dos benefícios colaterais para justificar o uso da associação do albendazol em tratamento em massa com a finalidade de eliminar a transmissão da filariose linfática, seria seu efeito em reduzir as parasitoses intestinais nos grupos tratados (Ottesen e cols, 1999).

Pouco depois, um pequeno ensaio clínico publicado na Índia (Pani e cols, 2002) não encontrou diferenças significativas na densidade e prevalência da microfilaremia um ano após tratamento de pacientes infectados pela *W. bancrofti* utilizando esquemas com DEC, ALB ou DEC + ALB em dose única. Estes autores, considerando apenas a redução dos níveis de antígenos de filaria circulantes, afirmam que o esquema de associação é melhor que aquele com DEC.

Em 1995, uma pesquisa realizada em Recife (Andrade e cols, 1995) já demonstrava que o tratamento com DEC em dose única de 6mg/kg era tão eficiente quanto o esquema de 12 dias, na mesma dose, recomendado na época, em reduzir por um ano a prevalência e a densidade das microfíliarias no sangue de pacientes infectados pela *W. bancrofti*. Os resultados da dose isolada deste medicamento eram, inclusive, comparáveis àqueles apresentados nos trabalhos onde o ALB era associado à DEC (Ismail e cols., 1998; Ismail e cols., 2001).

Estes fatos nos estimularam a iniciar um ensaio clínico para comparar a tolerância e a eficácia de longo prazo (360 dias) da administração, em dose única, da Dietilcarbamazina isoladamente ou associada com o Albendazol, no tratamento de crianças e adolescentes microfilarêmicos infectados pela *Wuchereria bancrofti*. Esta faixa etária foi escolhida por

dois motivos, em primeiro a ausência de estudos para avaliar a eficácia destes esquemas neste grupo (WHO, 2000) e, em segundo, o reconhecimento que a doença filarial é o resultado da infecção adquirida na infância e seu tratamento ainda nesta fase da vida pode prevenir as pesadas conseqüências na idade adulta (Witt e Ottesen, 2001).

Ademais, o reconhecimento que a associação do ALB à DEC pode trazer benefícios anti-helmínticos colaterais para as populações tratadas (WHO, 2005) não nos parece ser empecilho para que se conheça sua verdadeira ação na infecção filarial, nem justificativa para a associação, lembrando que, da mesma forma, as infecções por geo-helmintos são bastante prevalentes em populações pobres e sem filariose (WHO, 2002 b), onde, segundo essa estratégia, também haveria necessidade de ciclos periódicos de anti-helmínticos.

Nos dias atuais, apesar de entusiasticamente implementado em vários países (WHO, 2005), o Programa tem sofrido questionamentos importantes que enfatizam ainda a necessidade de estudos comparando a eficácia dos regimes de tratamento propostos (Bradley e Kumaraswami, 2004; Tisch e cols., 2005; Critchley e cols., 2005).

## 6. Objetivos e questões de pesquisa

O objetivo primário desta tese foi comparar a eficácia de longo prazo (360 dias) de dose única de Dietilcarbamazina administrada isoladamente ou associada ao Albendazol no tratamento de crianças e adolescentes microfilarêmicos infectados pela *Wuchereria bancrofti*, habitantes da zona endêmica do Grande Recife – Brasil.

Os objetivos secundários foram:

- a) Descrever e comparar a tolerabilidade a estes dois esquemas de tratamento, buscando ativamente possíveis comprometimentos respiratórios e sua relação com diagnóstico de asma;
- b) Descrever o comportamento da microfilaremia durante um ano de observação e comparar seu comportamento nos dois grupos de tratamento e em pacientes com diferentes níveis de microfilaremia basal.

As questões específicas da pesquisa foram:

- a) Há diferença na prevalência da microfilaremia de crianças e adolescentes microfilarêmicos (*W. bancrofti*) um ano após tratamento com DEC ou com a associação DEC + ALB?
- b) Qual a prevalência de eventos adversos observados nestas crianças durante sete dias após tratamento com os dois esquemas?
- c) Há diferença na prevalência destes eventos adversos nos dois grupos?

- d) Há diferenças na prevalência de eventos adversos respiratórios entre crianças asmáticas e não asmáticas durante sete dias após tratamento com os dois esquemas?
- e) Como se comporta a prevalência da microfilaremia nestas crianças submetidas aos dois tratamentos após 15 horas e também após 90, 180, 270 e 360 dias?
- f) Como se comportam os níveis de microfilaremia nestas crianças submetidas aos dois tratamentos após 15 horas e 90, 180, 270 e 360 dias?
- g) Há influência dos níveis basais de microfilaremia na prevalência e níveis de microfilaremia nas crianças submetidas aos dois tratamentos após 360 dias?

Para tentar responder a estas perguntas, os três trabalhos que se seguem foram elaborados.

---

### Referências bibliográficas

- Acton HW, Rao SS. The causation of lymph-scrotum. *Ind. Med. Gaz.* 1930;65:541-546.
- Addis D, Beach MJ, Streit TG, Lutwick S, LeConte FH, Lafontant JG, Hughtower AW, Lammie P. Randomized placebo-controlled comparison of ivermectin and albendazole alone and in combination for *Wuchereria bancrofti* microfilaremia in Haitian children. *Lancet.* 1997;350:480-4.
- Addis D, Dreyer G. Treatment of lymphatic filariasis. In: Nutmann T, ed . *Lymphatic Filariasis.* Londres: Imperial College Press; 2000. p.151-99.
- Albuquerque MFM, Marzochi MC, Sabrosa PC, Braga M, Padilha T, Silva MCM, Silva MRF, Schindler HC, Maciel MA, Souza W, Furtado AF. Bancroftian filariasis in two urban áreas of Recife, Brazil : Pré-control observations on infection and disease. *Trans Royal So. Trop Med Hyg.* 1995;89:373-7.
- Albuquerque MFM, Morais HMM. Decentralización del control de las endemias : modelo de intervencion para combatir la filarosis de Bancroft. *Boletin de la Oficina Sanitária Panamericana.* 1996;121:75-86.
- Andrade L, Medeiros Z, Pires ML, Pimentel A, Figueiredo-Silva J, Coutinho A, Dreyer G.. Comparative efficacy of three different diethylcarbamazine regimens in lymphatic filariasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1995;89: 319-21.
- Azevedo RJS. Contribuição ao estudo da bancroftose. [Tese para concurso de catedrático de doenças tropicais e infectuosas]. Recife, Faculdade de Medicina da Universidade do Recife, UPE; 1955. 525p
- Bandyopadhyay L. Lymphatic filariasis and the woman of India. *Soc Sci Med.* 1996; 42:1401-10.
- Bonfim C. Filariose bancroftiana : representação espacial das desigualdades sociais [Tese de Mestrado]. Recife : Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – FIOCRUZ; 2002. 116p.

- 
- Bradley M.H, Kumaraswami V. Lymphatic Filariasis Research Forum. Towards a strategic plan for research to support the Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis. Essential tools – Drugs and clinical drug trials. *Am J Trop M Hyg.* 2004;71(Suppl): 7s-11.
- Braga MC. Filariose Bancroftiana: perfil clínico-epidemiológico de crianças e adolescentes em duas áreas de alta endemicidade do Recife – 1991. [Dissertação de Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical. 1996. 90p.
- Braga C, Ximenes RAA, Albuquerque MFM, Souza WV, Miranda J, Brayner F, Alves L. Avaliação de indicador sócio-ambiental utilizado no rastreamento de áreas de transmissão de filariose linfática em espaços urbanos. *Cad Saúde Públ.* 2001;17:1211-8.
- Braga C. Filariose linfática : Contribuições ao aprimoramento das ações de vigilância e controle em áreas urbanas. Artigo 4: Diferenças entre os sexos quanto à ocorrência de filariose : influência dos fatores biológicos e da proteção individual [ Tese de doutorado]. Salvador: Universidade Federal da Bahia; 2002. 141p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Reunião de avaliação do programa de controle da filariose linfática no Brasil. Brasília : Centro Nacional de Epidemiologia – CENEPI, 2000.
- Brasil. Ministério da Saúde –Fundação Nacional de Saúde, Relatório das principais atividades e resultados 1999-2002. Disponível em [http://www.funasa.gov.br/sitefunasa/fns/PDF/relatorio\\_1999\\_2002.pdf](http://www.funasa.gov.br/sitefunasa/fns/PDF/relatorio_1999_2002.pdf), Acessado em: 29.04.05)
- Carmo Neto S, Gomes AC, Marchetti F, Silva W, Brandt C. Linfocintigrafia superficial de membros inferiores com dextran 500 Tc 99m. Estudo em pacientes portadores de filariose e de doenças linfáticas não filarióticas. *Acta Cir. Brás.* 1992; 7: 133-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the International Task Force for Disease Eradication. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 42 (No. RR-16):1-38, 1993.)
- Cobold ST. On *Filaria Bancrofti*. *The Lancet.* 1877; 6:495- 6.
-

- 
- Cobbold ST. The life history of *Filaria bancrofti*, as explained by the discoveries of Wucherer, Lewis, Bancroft, Manson, Sonsino, myself and others. *Journal of the Linnean Society (Zoology)*. 1879;14: 356-370. Disponível em [http://library.filariasis.net/media/pdf/journals/tls1/1879/tls1\\_1879\\_14\\_356.pdf](http://library.filariasis.net/media/pdf/journals/tls1/1879/tls1_1879_14_356.pdf) . Acesso em: 25 abril 2005.
- Coutinho A. Eosinofilia tropical. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Recife. Recife, Brasil, 1949.
- Coutinho A, Medeiros Z, Dreyer G. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;29(6):607-612.
- Critchley J; International Filariasis Review Group (Critchley J, Addiss D, Gamble C, Garner P, Gelband H, Ejere H). Albendazole for lymphatic filariasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003753.
- Demarquay JN. Notes sur un tumeur dès bourses contenat um liquide laiteux (galactocele de Vital) et referement de petits êtres vermiformes que l'on peut considerer dès elminthes hematoides à l'état démbryon. *Gazette Medicale de Paris*. 1863;34:665-7.
- Dreyer G, Medeiros Z. Filariose linfática: ainda um desafio. *Ciência Hoje*. 1990;12:6-7.
- Dreyer G, Ottesen EA, Galdino E, Andrade L, Rocha A, Medeiros Z, Moura I, Casimiro I, Beliz F, Coutinho A. Renal abnormalities in microfilaremic patients with bancroftian filariasis. *Am J Trop Med Hyg*. 1992; 46:745-51.
- Dreyer G, Norões J, Rocha A, Addiss D. Detection of living adult *Wuchereria bancrofti* in a patient with tropical pulmonary eosinophilia. *Braz. J. Med. Biol. Res*. 1996a;29:1005-1008.
- Dreyer G, Addiss D, Norões J, Amaral F, Rocha A. & Coutinho A. Ultrasonographic assessment of the adulticidal efficacy of repeated high-dose ivermectin in bancroftian filariasis. *Tropical Medicine and International Health* 1996b; 1: 427-432.
- Dreyer G, Norões J, Addiss D. The silent burden of sexual disability associated with lymphatic filariasis. *Acta Tropica* 1997;63:57-60.
- Dreyer G, Norões J. Filariose bancroftiana : o reverso das alterações orgânicas. *J. Bras. Psiq*. 1998;47:227-231.
-

- 
- Dreyer G, Norões J, Addis D, Santos A, Medeiros Z, Figueiredo-Silva J. Bancroftian filariasis in pediatric population : an ultrasonographic study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999a; 93:633-6.
- Dreyer G, Santos A, Norões J, Addiss D. Proposed panel of diagnostic criteria, including the use of ultrasound, to refine the concept of endemic normals in lymphatic filariasis. *Trop Med Int Health.* 1999b; 4:575-9.
- Dreyer G, Medeiros Z, Netto MJ, Leal NC, De Catsro LG, Piessens WF. Acute attacks in the extremities of persons living in an area endemic for bancroftian filariasis: differentiation of two syndromes. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999c; 93:1-5.
- Dreyer G, Dreyer P, Piessens WF. Extralymphatic disease due to bancroftiana filariasis. *Braz J Med Biol Res.* 1999d;32:1467-72.
- Dreyer G, Piessens W. Worms and microorganisms can cause lymphatic disease in residents of filariasis-endemic areas. In: Nutmann T, ed . *Lymphatic Philariasis.* Londres: Imperial College Press; 2000a. p. 245-64.
- Dreyer G, Norões J, Figueiredo-Silva J, Piessens WF. Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis : a clinical perspective. *Parasitol Today.* 2000b;16:544-8.
- Dreyer G, Figueiredo-Silva J, Carvalho K, Amaral F, Ottesen EA. Lymphatic filariasis in children: adenopathy and its evolution in two girls. *Am J Trop Med Hyg.* 2001a; 65:204-7.
- Dreyer G, Norões J. Filariose Bancroftiana In : *Medicina Tropical. Abordagem Atual das Doenças Infecciosas e Parasitárias.* Siqueira Batista R, Gomes AP, Igreja RP, Huggins DW, eds. Rio de Janeiro:Editora Cultura Médica; 2001b. p. 291-312.
- Dreyer G, Addiss D, Roberts J, Norões J. Progression of lymphatic vessel dilatation in the presence of living adult *Wuchereria bancrofti* . *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002; 96:157-161.
- Dreyer G, Norões J. Filariose bancroftiana. In : Cimerman S, Cimerman B, eds. *Conduitas em infectologia.* 1a Ed. Rio de Janeiro: Atheneu;2004. p. 296-304.
-

- 
- Dreyer G, Adiss D, Williamson J, Norões J. Efficacy of Co-Administered Diethylcarbamazine and Albendazole Against Adult *Wuchereria bancrofti*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 (No prelo).
- Edwards EA. Recurrent febrile episodes and lymphedema. *JAMA*, 1963;184:858-62.
- Figueiredo-Silva J, Dreyer G, Guimarães K, Brandt C, Medeiros Z. Bancroftian lymphadenopathy : absence of eosinophils in tissue despite peripheral blood hipereosinophilia. *J. Trop Med Hyg.* 1994; 97:55-59.
- Figueiredo-Silva J, Norões J, Cedenho A, Dreyer G. The histopathology of bancroftian filariasis revisited: the role of the adult worm in the lymphatic-vessel disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002; 96:531-41.
- Fontes G, Braun RF, Fraiah Neto H, Vieira JBF, Padilha SS, Rocha RC, Rocha EMM. Filariose linfática em Belém, Estado do Pará, Norte do Brasil e perspectiva de eliminação. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38:131-6.
- Freedman DO, Almeida Filho PJ, Besh S, Silva MCM, Braga C, Maciel A. Lymphoscintigraphic Analysis of Lymphatic Abnormalities in Symptomatic and Asymptomatic Human Filariasis. *J. Infect Dis.* 1994;170: 927-9
- Gyapong JO, Magnussen P, Binka FN. Parasitological and clinical aspects of bancroftian filariasis in Kassena-Nankana District, upper Eas Region, Ghana. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88:555-7.
- Gyapong JO, Webber RH, Morris J, Bennett S. Prevalence of hydrocele as a rapid diagnostic index for lymphatic filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92:40-43.
- Haddix AC, Kestler A. Elimination of lymphatic filariasis as a public health problem. Lymphatic filariasis: economic aspects of the disease and programmes for its elimination *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94:592-3.
- Hairston G, de Meillon B. On the inefficiency of transmission of *W. bancrofti* from mosquitos to human host. *Bull. World Health Organization.* 1968; 38:39-41.
- Ismail MM, Jayakody RL, Weil GJ, Nirmalan N, Jayasingh, KSA, Abeyewickrema W, Rezvi Sheriff MH, Rajaratnam HN, Amarasekera N, De Silva DCL, Michalski ML,
-

- 
- Dissanaike AS. Efficacy of single dose combinations of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92: 94-7.
- Ismail MM, Jayakody RL, Weil GJ, Deepika F, De Silva MSG, De Silva GAC, Balasooriya WK. Long-term efficacy of single-dose combinations of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95: 332-5.
- Jayakody RL., De Silva CSS, Weerasinghe WMT. Treatment of bancroftian filariasis with albendazole: evaluation of efficacy and adverse reactions. *Trop. Biomed.* 1993;10: 19-24.
- Jungman P, Figueiredo-Silva J. Bancroftian filariasis in the metropolitan area of Recife (Pernambuco State, Brazil): Clinical aspects in histologically diagnosed cases. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*1989; 22: 687-690.
- Jungman P, Figueiredo-Silva J, Dreyer G. Bancroftian lymphadenopathy: a histopathologic study of fifty-eight cases from Northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1991; 45:325-31.
- Jungman P, Figueiredo-Silva J, Dreyer G. Bancroftian lymphangitis in Northeastern Brazil: a histopathological study of 17 cases. *J Trop Med Hyg.* 1992; 95:114-118.
- King CL, Nutman TB. Regulation of the Immune Response in Lymphatic Filariasis and Onchocerciasis. *Immunology Today.* 1991;12:54-8.
- Kumaraswami V. The clinical manifestations of lymphatic filariasis. In: Nutmann T, ed . *Lymphatic Philariasis.* Londres: Imperial College Press; 2000. p. 103 – 125.
- Lammie PJ, Addiss D, Leonard G, Hightower AW, Eberhard ML. Heterogeneity in filarial-specific immune responsiveness among patients with lymphatic obstruction. *J Infect Dis.* 1993; 167:1178-83.
- Lammie PJ, Reiss MD, Dimock KA, Streit TG, Roberts JM, Eberhard ML. Longitudinal analysis of the development of filarial infection and antifilarial immunity in a cohort of haitian children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998;59:217-21.
-

- 
- Laurence BR. Elephantiasis and polynesian origins. *Nature*. 1968; 219:561-3.
- Lobos E, Zahn R, Weiss N, Nutman TB. A major allergen of lymphatic filarial nematode is a parasite homolog of the Y-glutamyl transpeptidase. *Mol Med*. 1996;2:712-724.
- Low GC. A recent observation on *Filaria nocturna* in Culex- probable mode of infection on man. *British Medical Journal*. 1900;1:1456-7.
- Maciel A, Rocha A, Marzochi KBF, Medeiros Z, Carvalho AB, Regis L, Souza W, Lapa T, Furtado A. Epidemiological study of bancroftian filariasis in Recife, Northeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1996;91:449-55.
- Maciel AFF. Ocorrência de infecção filarial em portadores de hidrocele moradores de área endêmica para bancroftose. [Dissertação de Mestrado]. Recife : Universidade Federal de Pernambuco; 2005. 67p.
- Maciel MAV, Marzochi KBF, Silva EC, Rocha A, Furtado A. Estudo comparativo de áreas endêmicas de filariose bancroftiana na região metropolitana do Recife, Brasil. *Cad Saúde Públ.*, 1994;10(s):301(s)-9.
- Manson P. Filaria Disease. A. – Further observations on *Filaria sanguinis hominis*. *Medical Reports, China Imperial Maritime Customs*. 1878; 14:1-26.
- Manson P. On the development of *Filaria sanguinis hominis*, and on the mosquito considered as a nurse. *Journal of the Linnean Society of London*. 1878;14:304-311.
- Marchetti F, Piessens WF, Medeiros Z, Dreyer G. Abnormalities of the leg lymphatics are not specific for bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92:650-2.
- Medeiros Z, Gomes J, Béliz F, Coutinho A, Dreyer P, Dreyer G. Screening of army soldiers for *Wuchereria bancrofti* infection in the metropolitan Recife region, Brazil : implications for epidemiological surveillance. *Trop Med Intern Health*. 1999;4:499-505.
- Medeiros Z, Cesse EP, Menezes JA, Lessa F. I Controle da filariose linfática no Brasil, 1951-2000. *Epidemiol Ser Saúde*. 2003; 12:77-86.
- Michael E, Bundy DAP. Global mapping of lymphatic filariasis. *Parasitol Today*. 1997; 13:472-6.
-

- 
- Michael E. The population dynamics and epidemiology of lymphatic filariasis. In: Nutmann T, ed - Lymphatic Filariasis. Londres (Inglaterra), Imperial College Press, 2000. pp 42-80.).
- Norões J, Addiss D, Amaral F, Coutinho Z, Medeiros A, Dreyer G. Occurrence of living adult *Wuchereria bancrofti* in the scrotal area of men with microfilaremia. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1996a;90:55-6.
- Norões J, Addiss D, Santos A, Medeiros Z, Coutinho A, Dreyer G. ultrasonographic evidence of abnormal lymphatic vessels in young men with adult *Wuchereria bancrofti* infection in scrotal area. J Urol. 1996b; 156:409-12.
- Norões J, Dreyer G, Santos A, Mendes VG, Medeiros Z, & Addiss D. Assessment of the efficacy of diethylcarbamazine on adult *Wuchereria bancrofti* in vivo. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1997;91: 78-81.
- Norões J, Addiss D, Cedenho A, Figueredo-Silva J, Lima G, Dreyer G. Pathogenesis of filarial hydrocele: risk associated with intrascrotal nodules caused by death of adult *Wuchereria bancrofti*. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2003;97:561-6.
- Ottesen EA, Nutman TB. Tropical pulmonary eosinophilia. Annu Rev Med. 1992;43:417-24.
- Ottesen EA. Immunopathology of Lymphatic Filariasis in Man. Springer Semin. Immunopathol. 1980;2: 373-85.
- Ottesen EA, Duke BO, Karam M, Behbehani K . Strategies and tools for the control/elimination of lymphatic filariasis. Bull World Health Organ. 75:491-503; 1997.
- Ottesen EA, Ismail MM, Horton J. The role of albendazole in programmes to eliminate lymphatic filariasis. Parasitol. Today 15:382-385;1999.
- PAHO. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Lymphatic filariasis elimination in the Americas. *Regional Program Manager's Meeting*. Port-Au-Prince, Haiti 4-6 September, 2002. Disponível em
-

---

<http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/lymphatic-filariasis-haiti.htm>. Acessado em 22.ago.2005.

- Pani SP, Yuvaraj J, Vanamail P, Dhanda V, Michael E, Grenfell BT, Bundy DAP. Episodic Adenolymphangitis and Lymphoedema in Patients with Bancroftian Filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89:72-4.
- Pani S, Reddy GS, Das L, Vanamail P, Hoti S, Ramesh J, Das PK. Tolerability and efficacy of single dose albendazole, diethylcarbamazine citrate (DEC) or co-administration of albendazole with DEC in clearance of *Wuchereria bancrofti* in asymptomatic volunteers in Pondicherry, South India: a hospital-based study. *Filaria J.* 2002;1: 1-11.
- Plaisier AP, Cao WC, van Oortmarssen GJ and Habbema JD. Efficacy of ivermectin in the treatment of *Wuchereria bancrofti* infection: a model-based analysis of trial results. *Parasitology* 1999;119: 385-394.
- Prefeitura do Recife. Secretaria de Saúde, Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde. Subprograma de Controle da Filariose Linfática do Programa de Saúde Ambiental. 2002.
- Prefeitura do Recife. Secretaria de Saúde, Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde. 2002. Subprograma de Controle da Filariose Linfática do Programa de Saúde Ambiental. Diário Oficial - Prefeitura do Recife - 10/08/2002 - Edição 252. Portaria N.º 064 de 07 de agosto de 2002.
- Rajan TV. Lymphatic filariasis: A historical perspective. In: Nutmann T, ed. *Lymphatic Filariasis*. Londres: Imperial College Press; 2000. p. 1- 4.
- Regis L, Furtado A, Oliveira CMF, Bezerra CB, Silva RLE, Araújo J, Maciel A, Silva-Filha MH, Silva SB. Controle integrado do vetor da filariose com participação da comunidade em uma área urbana do Recife, Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Públ.* 1996;12:473-82.
- Rizzo JA, Rizzo A, Pitanga N. Broncopneumonias Eosinofílicas. In : Tarantino AB editor. *Doenças Pulmonares*. 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2002. p 451-71.

- 
- Rizzo, A. Eosinofilia tropical pulmonar: Filariose pulmonar alérgica? Instituto Brasileiro para Investigação do Tórax. Monografia, Vol. 11, Salvador (BA), 1975.
- RizzoA, Rizzo JA. Pulmão, filarias e eosinófilos. J Pneumol. 1989;15:27-46.
- Rocha A, Dreyer G, Poindexter RW, Ottesen EA. Syndrome resembling tropical pulmonary eosinophilia but of non-filarial aetiology : serological findings with filarial antigens. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1995 ;89:573-5.
- Rocha A, Braun R, Quaresma J, Costa J, Aguiar-Santos A, Freitas H, Bonfim C, Diodas L, Oliveira C, Ault S, Medeiros Z. Inquérito antigênico da filariose bancroftiana em Belém do Pará. Verificação de ausência de infecção por *Wuchereria bancrofti* – O caso Belém do Pará. Rev Soc Bras Med Trop. 2005; 38(s): 475-6.
- Schlemper BR, Steindel M, Grisard EC, Carvalho-Pinto CJ, Bernardini OJ, de Castilho CV, Rosa , Kilian S, Guarneri AA, Rocha A, Medeiros Z, Ferreira Neto JA . Elimination of bancroftian filariasis (*Wuchereria bancrofti*) in Santa Catarina state, Brazil. Trop Med Intl Health. 2000;5;848-54.
- Silva Araújo AJP. Caso de chyluria, elephancia do escroto, escroto lymphatico, craw-craw e erisipela em um mesmo indivíduo. Descobrimto da *Wuchereria bancrofti* na lympho do escroto. Tratamento pela eletricidade, com excelente resultado. Gazeta Médica da Bahia. 1877; 2:492-504.
- Southgate BA. The significance of low density microfilaremia in the transmission of lymphatic filarial parasites. J Trop Med Hyg. 1992; 95:79-86.
- Subramanian S, Stolk WA, Ramaiah KD, Plaisier AP, Krishnamoorthy K, Van Oortmarsen GJ, Dominic Amalraj D, Habbema JD and Das PK. The dynamics of *Wuchereria bancrofti* infection: a modelbased analysis of longitudinal data from Pondicherry, India. Parasitology 2004;128: 467-482.
- Tisch DJ, Michael E, Kazura JW. Mass chemotherapy options to control lymphatic filariasis: a systematic review. Lancet. 2005;5: 514- 23.
- Udwadia FE. Tropical eosinophilia. Basiléia: Karger;1975.
-

- 
- Vanamail P, Ramaiah KD, Pani SP, Das PK, Grenfell BT and Bundy DA. Estimation of the fecund life span of *Wuchereria bancrofti* in an endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90: 119-121.
- Washington CH, Radday J, Streit TG, Boyd HÁ, Beach MJ, Addiss DG, Lovince R, Lovegrove MC, Lafontant JG, Lammie P, Hightower AW. Spatial clustering of filarial transmission before and after mass drug administration in a setting of low infection prevalence. *Fil J.* 2004;3:3-17.
- Witt C, Ottesen EA. Lymphatic filariasis: an infection of childhood. *Trop Med Int Health.* 2001;6: 582-606.
- WHO, Lymphatic pathology and immunopathology in filariasis : report of the twelfth meeting of the scientific working group on filariasis. 1985. WHO/TDR/fil-SWG 12/3.
- WHO. Strategies for control of lymphatic filariasis infection and disease: report of WHO/CTD/TDR consultation meeting held at theUniversiti Sains, Penang, Malaysia, 22-24 august 1994.
- WHO. Lymphatic filariasis: the disease and its control. Fifth report of the WHO Expert Committee on Filariasis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1992; 821: 1-71.
- WHO. Bridging the gaps. *World Health Report*, Geneva, 1995.
- WHO. Fiftieth World Health Assembly. Resolution 50.29. 1997.
- WHO. Building partnership for lymphatic filariasis. Strategic plan. Geneva;WHO/FIL/99.198. 1999.
- WHO. Tropical Disease Research. (WHO/TDR). Fifteenth Programme Report. Lymphatic Filariasis: Priority setting for research needs. 2000. Disponível em <<http://www.who.int/tdr/research/progress9900/information/guidelines-filariasis.htm>>. Acessado em: 02 dez. 2005.
- WHO. Annual Report on Lymphatic Filariasis.Geneva.2002.
- WHO. Prevention and Control of Schistosomiasis and Soil-transmitted Helminthiasis. Report of a WHO Expert Committee, Technical Report Series 912, Geneva, 2002 b.
-

WHO. The Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis. 2005. Disponível em [http://www.who.int/lymphatic\\_filariasis/disease/en/](http://www.who.int/lymphatic_filariasis/disease/en/). Acessado em 22.dez.2005

Wucherer O. Notícia preliminar sobre vermes de uma espécie ainda não descrita, encontrados na urina de doentes de hematuria intertropical no Brasil. *Gazeta Médica da Bahia*. 1868;57:97-9.

## 7. Artigo 1

**Ensaio clínico randomizado comparando a eficácia após um ano de dose única de Dietilcarbamazina isolada ou em associação com Albendazol no tratamento de crianças e adolescentes infectados por *Wuchereria bancrofti* em Recife – Brasil.**

José Ângelo Rizzo<sup>1,2</sup>, Cecília Belo<sup>2</sup>, Renato Lins<sup>3</sup>, Gerusa Dreyer<sup>3, 4</sup>

- 1- Professor Assistente de Medicina Clínica.– UFPE - Brasil. Rua do Sossego 715, Recife-PE, CEP 50100-150. Brazil.
- 2- Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia Clínica. Universidade Federal de Pernambuco. Brasil.
- 3- Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência em Filariose – NEPAF; Centro de Ciências da Saúde, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco. Brasil.
- 4- Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fiocruz, Recife-PE, Brasil.

## Resumo

Em áreas endêmicas para filariose, exceto a África subsaariana, a estratégia recomendada pela OMS para interromper a transmissão da infecção é o tratamento em dose única com Dietilcarbamazina (DEC), 6mg/kg, co-administrada com Albendazol (ALB), 400mg, em massa, por 4 a 6 anos, o tempo mínimo estimado de vida reprodutiva do verme adulto.

**Material e Métodos:** Este é um estudo aberto, de base hospitalar, randomizado, controlado, com avaliação cega do desfecho em dois grupos paralelos de 41 indivíduos microfilarêmicos (*W. bancrofti*) (9 a 19 anos de idade), comparando o efeito de dose única de DEC isolada (6mg/kg) ou combinada com ALB (400mg) um ano após tratamento na prevalência e densidade da microfilaremia em 5ml de sangue colhido à noite, na área endêmica do Grande Recife – Brasil.

**Resultados:** Após o tratamento persistiram microfilarêmicos 16/41 pacientes (39% - CI95% 24%-54%) no grupo tratado com DEC e 20/41 (49% - IC95% 34%- 64%) no grupo tratado com a combinação (RR 0,8 – IC95% 0,49 – 1,31). As taxas de microfilaremia foram 2% e 1,9% daquelas pré-tratamento ( $p > 0,05$ ).

**Conclusão:** Adicionar ALB à DEC em dose única para o tratamento de crianças e adolescentes microfilarêmicos não mostrou nenhum benefício em reduzir a prevalência e densidade da microfilaremia após um ano.

**Palavras chave:** Filariose, Tratamento em Crianças, Programa Global de Eliminação da Filariose Linfática, Dietilcarbamazina, Albendazol, Dose única, Eficácia.

**Abstract**

In filariasis-endemic areas outside sub-Saharan Africa, the strategy recommended by WHO to interrupt transmission is annual single-dose mass treatment with diethylcarbamazine (DEC), 6 mg/kg, co-administered with albendazole (ALB), 400 mg, for 4–6 years, the minimum estimated reproductive adult worm lifespan. This is an open, hospital based, randomized, controlled trial with blind outcome evaluation in two parallel groups of 41 microfilaremic (*W. bancrofti*) individuals (9-19 years old), comparing the effect of single-dose DEC (6mg/kg) alone or combined with ALB (400mg) on microfilaremia prevalence and density in 5ml of night venous blood filtration, one year after treatment in the endemic area of Greater Recife – Brazil. After treatment 16/41 patients (39% - 95%CI: 24%, 54%) in DEC group and 20/41 patients (49% - 95%CI: 34%, 64%) in DEC + ALB group persisted microfilaremic (Relative Risk 0.8 - 95%CI: 0.49,1.31) and microfilaremia rates were 2% and 1.9% of pre treatment levels respectively ( $p>0.05$ ). In conclusion, adding Albendazole to Diethylcarbamazine in single-dose for the treatment of microfilaremic children and adolescents did not show any benefit in reducing microfilaria blood prevalence and density after one year.

Keywords: Filariasis, Children Treatment, Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis; Diethylcarbamazine, Albendazole, Single-dose.

## 1. Introdução

A filariose linfática é causa importante de morbidade, afetando cerca de 120 milhões de pessoas em 80 países endêmicos na África, Ásia, Índia, ilhas do Pacífico e Américas do Sul e Central. É considerada a segunda maior causa mundial de invalidez permanente (WHO, 2002). A *Wuchereria bancrofti* é a espécie mais difundida e infecta cerca de 100 milhões de pessoas nestas áreas, impondo uma importante sobrecarga econômica (Michael, 2000).

As manifestações clínicas da filariose linfática ocorrem anos após o início da infecção, o que levava a ser considerada como uma doença de adultos. Esta noção começou a ser questionada há alguns anos e uma recente e abrangente revisão da literatura (Witt e Ottesen, 2001) mostra que é uma infecção freqüente em crianças de zonas endêmicas, mesmo quando empregado para identificação o exame pouco sensível da gota espessa. A introdução de novas ferramentas diagnósticas, como a dosagem do antígeno da filária no sangue e a ultra-sonografia na visualização do verme adulto no seu *habitat* natural (os linfáticos), mesmo sem microfilaremia, reforçaram ainda mais este conceito. De fato, em uma coorte de crianças em Leogane, Haiti, a prevalência de microfilaremia aumentou de zero para 1,3% entre 2 e 4 anos de idade, enquanto a prevalência da antigenemia aumentou de 6% para 30% (Lammie e cols., 1998). Em estudo pioneiro de ultra-sonografia em 78 crianças (23 microfilarêmicas e 55 amicrofilarêmicas), o verme adulto vivo foi detectado em 11 (14,1%). Em 9 meninos estes vermes foram detectados em linfáticos dilatados intra-escretais e de cordão inguinal, demonstrando o dano linfático precoce (linfangiectasias) sem doença clínica evidente (Dreyer e cols., 1999). Está claro, atualmente, que o dano

linfático nas crianças infectadas estabelece o cenário para as alterações patológicas e a invalidez observadas mais tarde, na idade adulta (Dreyer e cols.,2000) .

Em 1997 a Organização Mundial de Saúde anunciou o “Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis – GPELF” (programa global para a eliminação da filariose linfática), com o objetivo de eliminar esta doença como um problema de saúde pública (WHO, 1997). Nas áreas endêmicas fora da zona da África subsaariana , a estratégia recomendada pela OMS para interromper a transmissão do parasita é o tratamento anual em massa e em dose única da Dietilcarbamazina (DEC), 6mg/kg, associada ao Albendazol (ALB), 400mg (Ottesen e cols., 1997).

Os ensaios clínicos e de campo para investigar a eficácia e tolerância desta combinação na filariose bancroftiana foram, na sua maioria, realizados em populações adultas (Ismail e cols., 1998; 2001; Pani e cols., 2002; Kshirsagar e cols., 2004; El Setouhy e cols., 2004; Fox e cols., 2005;) e nem todos incluíram o braço com DEC administrada isoladamente para comparação. Pani e cols. (2002), na Índia, incluíram 24 crianças menores de 14 anos de idade em seu estudo em 54 indivíduos, mas os resultados de eficácia não foram relatados separadamente. Um estudo de base comunitária (Fox e cols., 2005) em crianças teve um seguimento de apenas 6 meses e empregou a técnica pouco sensível da gota espessa em apenas 20 µl de sangue para detecção da microfilaremia.

Não foram ainda publicados estudos randomizados em crianças e adolescentes com o objetivo de comparar a eficácia microfilaricida da DEC com a combinação DEC + ALB em dose única, após um ano do tratamento. Seguindo as recomendações de organismos internacionais a respeito da necessidade de mais estudos sobre o tratamento da filariose linfática (WHO/TDR, 2000; Bradley e Kumaraswami, 2004), o objetivo da presente

pesquisa foi comparar a eficácia de longo prazo (360 dias) da dose única de DEC isoladamente ou em administração conjunta com o Albendazol no tratamento de crianças e adolescentes microfilarêmicos infectados pela *Wuchereria bancrofti*, habitantes da zona endêmica do Grande Recife – Brasil.

## **2. Material e Métodos**

### **2.1 Ética**

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e o termo de consentimento pós-informado assinado pelos pais ou tutores e pelos adolescentes maiores de 16 anos. Os pacientes foram reembolsados pelas despesas de transporte.

### **2.2 desenho do estudo e desfechos**

Este foi um estudo aberto, de base hospitalar, randomizado, controlado, com avaliação cega do desfecho, em grupos paralelos de crianças e adolescentes microfilarêmicos, para comparar o efeito da dose única de DEC 6mg/kg isolada ou em combinação com ALB (400mg) na prevalência e densidade da microfilaremia um ano após o tratamento.

### **2.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídas crianças e adolescentes (9 a 19 anos de idade) com microfilaremia detectada pela técnica do exame de gota espessa de sangue capilar, identificados e encaminhados ao NEPAF pelo programa de controle da filariose da Prefeitura Municipal do Jaboatão dos Guararapes, na área metropolitana do Grande Recife - Nordeste brasileiro. Os pacientes foram excluídos em caso de: 1) história de tratamento prévio para filariose com DEC ou Ivermectina, 2) tratamento anti-helmíntico nos últimos seis meses, 3) história de asma grave, convulsão, doenças cardiovasculares, hepáticas ou renais, ou outra condição que contra-indicasse o estudo, 4) alterações radiológicas de tórax, 5) espirometria com CVF e/ou VEF1 inferiores a 60% do previsto, 6) uma negativa da adolescente já com a menarca de realizar teste de gravidez ou teste positivo pela dosagem do Beta-HCG no sangue, 7) história pessoal ou dos pais/responsáveis de uso de drogas ou de álcool, ou 8) previsão de mudança domiciliar.

#### **2.4 Seleção da amostra, estratificação e randomização**

Para a estimativa do tamanho da amostra nós consideramos a experiência prévia de 40% de negatização da microfilaremia em pacientes um ano após o tratamento com dose única de DEC (6mg/kg) (Andrade e cols., 1995) e os estudos de Ismail e cols. (1998) e Bockarie e cols. (1998), que mostraram ser razoável a expectativa de 70% dos indivíduos tratados após o mesmo período com a combinação DEC + Ivermectina ou ALB ou ALB + Ivermectina tornarem-se amicrofilarêmicos. Para alcançarmos um poder discriminatório de 80% e um erro alfa de 5% para detectar uma diferença de 30% entre os grupos de tratamento estimamos ser necessário alocar 42 indivíduos em cada grupo.

Os pacientes foram arbitrariamente estratificados na fase pré-tratamento em quatro grupos de acordo com a densidade das microfilárias (mf) no sangue filtrado: 1 a 100, 101 a 250, 251 a 1000 e > 1000 mf/ml (denominados A, B, C e D, respectivamente). A alocação para o tratamento foi feita por pessoa não envolvida no estudo, por randomização simples utilizando tabela de números aleatórios. O mascaramento foi alcançado uma vez que não era possível ao técnico responsável pela medida de microfilaremia detectar o grupo de alocação do paciente.

### **2.5 Procedimentos do estudo e medidas de desfecho**

Todos os indivíduos encaminhados foram submetidos a uma avaliação inicial com anamnese e exame físico completos, avaliação dos critérios de exclusão, resposta ao questionário ISAAC traduzido e validado para o Brasil (Solé e cols., 1998) para diagnóstico de asma, consulta com assistente social, espirometria e coleta de sangue para dosagem do Beta-HCG no NEPAF (Núcleo de Ensino, Pesquisa e Atendimento em Filariose) e Ambulatório de Pediatria do hospital das Clínicas da UFPE. Em seguida foi agendada uma visita domiciliar noturna, para coleta basal de sangue venoso e medida de microfilaremia.

Os pacientes foram internados por 5 dias na enfermaria de pediatria (para a avaliação de eventos adversos) e receberam a medicação de forma supervisionada entre 08h30min e 09h30min, no primeiro dia. As doses de DEC (Farmanguinhos/Fiocruz – Brasil) foram calculadas em 6mg/kg para a DEC – arredondadas para o limite superior de 25mg (meio comprimido) - associadas ou não a 400mg (dose fixa) de ALB - Zentel® comprimidos mastigáveis GlaxoSmithKline do Brasil – adquirido em farmácia comum.

As medidas de densidade de microfilaremia foram realizadas em 1ml de sangue venoso colhido entre 23h e 1h, através da filtração em membrana de policarbonato com diâmetro de poros de 3 $\mu$ m (Nuclepore® Pleasaton, Califórnia, USA), de acordo com técnica padronizada (Dennis e Kean, 1971) e coradas pelo método de Giemsa antes e repetidas 15 horas e 90, 180, 270 e 360 dias após o tratamento. Caso fosse negativa, uma alíquota suplementar de 4ml de sangue era filtrada.

## **2.6 Análise estatística**

Dados descritivos foram comparados através do teste t de Student para amostras não pareadas ou do teste do qui-quadrado. Os níveis de microfilaremia foram comparados através do teste t utilizando os valores transformados logaritmicamente e expressos como média geométrica (utilizando a média de William para acomodar valores iguais a zero - adicionando 1 aos valores antes de calcular a média geométrica e subtraindo 1 após a transformação antilogarítmica). Esta transformação se faz necessária devido à assimetria da curva de distribuição da microfilaremia na população, que se ajusta à curva de distribuição normal com esta transformação. As comparações múltiplas da densidade da microfilaremia nos diferentes momentos foi realizada por meio da análise de variância para medidas repetidas com a correção de Bonferroni. A prevalência entre os grupos foi comparada com o teste do qui-quadrado. O teste de McNemar foi utilizado para comparação da prevalência da microfilaremia nos vários momentos de avaliação no mesmo grupo.

### 3. Resultados

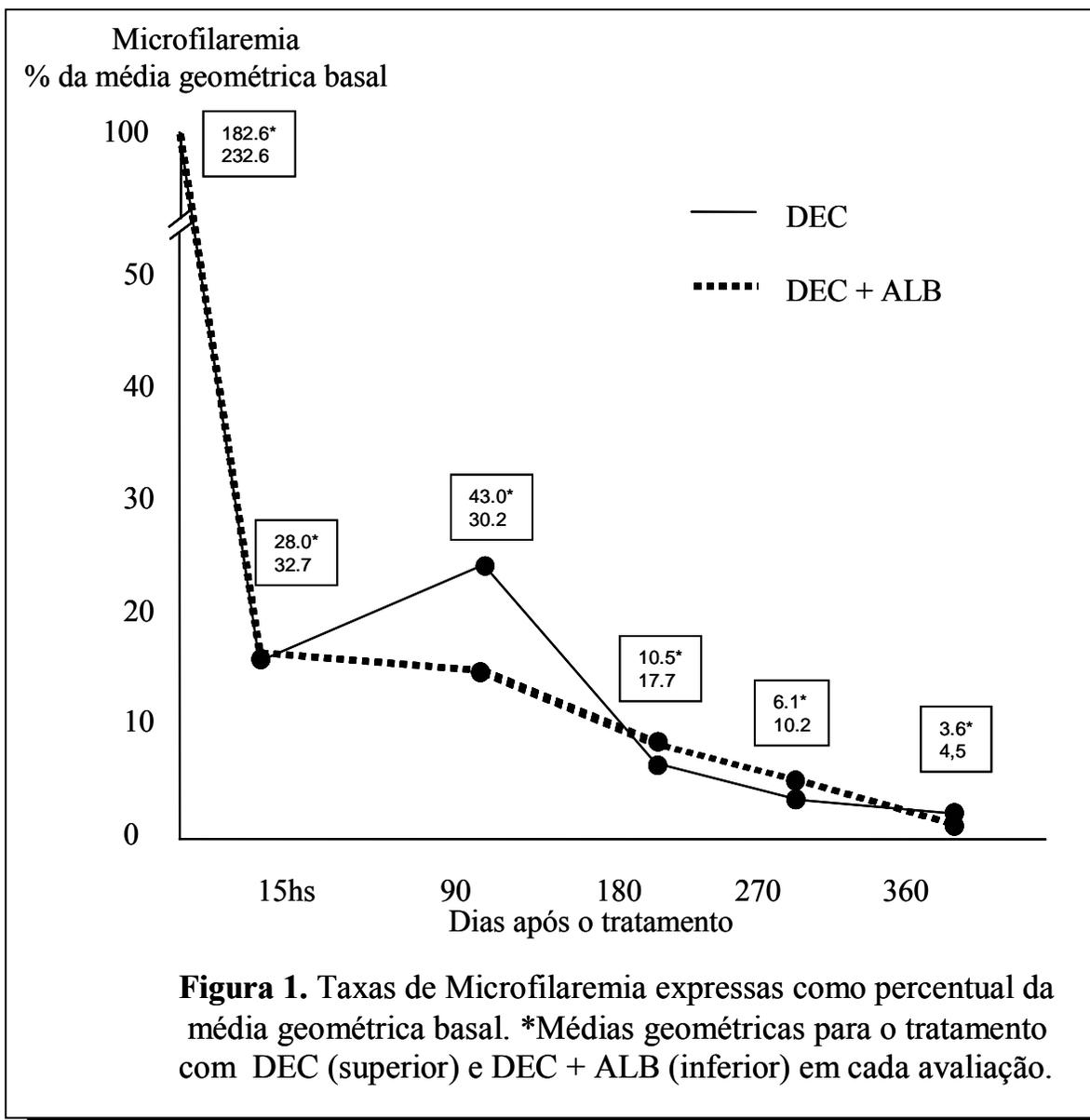
Foram incluídos 84 pacientes microfilarêmicos com idade entre 9 e 19 anos (mediana 16 anos) em ambos os grupos, com níveis de microfilaremia entre 5 e 4890 mf/ml de sangue (mediana 195 mf/ml), entre junho e dezembro de 2003. Foram alocados 43 pacientes para o grupo de tratamento com DEC e 41 pacientes para o grupo com DEC + ALB. Na tabela 1 estão expostos os dados gerais e, como pode ser observado, não houve diferenças nas características entre os grupos.

**Tabela 1** Dados gerais dos pacientes

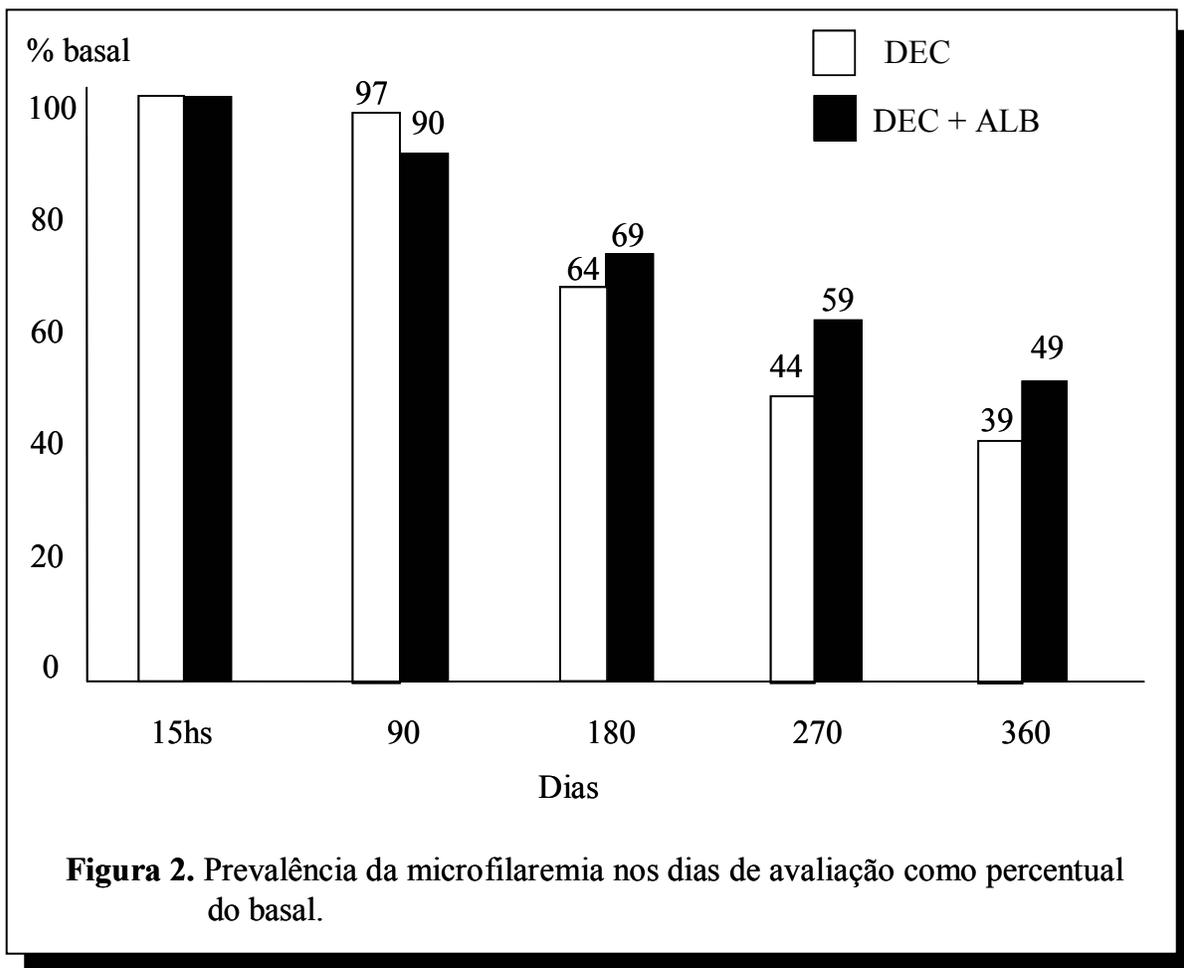
	Grupos de tratamento		p
	DEC	DEC/ALB	
<b>No Total de pacientes</b>	43	41	
<b>Idade</b>			
Média ( $\pm$ dp)	14,5 (3)	15,6 (2,4)	> 0,05
Mediana	16	16	
Limites	(9 – 19)	(10 – 19)	
<b>Sexo (M/F)</b>	22 23/20	27/14	> 0,05
<b>Microfilaremia</b> (/ml de sangue)			
Média geométrica	182,3	232,6	> 0,05
Mediana	203	166	
Limites	(5 – 3 772)	(7 – 4 890)	
<b>Nº de pacientes por estrato de microfilaremia</b>			>0,05
> 1 ≤ 100 (A)	14	13	
> 101 ≤ 250 (B)	14	12	
> 250 ≤ 1000 (C)	8	8	
>1000 (D)	7	8	

No grupo de tratamento com DEC, 41 dos 43 pacientes completaram o período de observação de 360 dias. Dois pacientes (com microfilaremia basal de 5 e 222mf/ml) tomaram a medicação mas decidiram interromper a participação; tiveram medidas de microfilaremia às 15 horas e 180 dias após a medicação, respectivamente. No grupo DEC + ALB não houve perdas.

Não houve diferença na densidade de microfilaremia entre os grupos em nenhum momento de comparação. Em ambos os grupos, houve diferenças estatisticamente significativas dentro do mesmo grupo, quando comparados os momentos de avaliação, até a medida do 270º dia, em seguida a redução foi menos acentuada e estatisticamente não significativa comparando este ponto e a avaliação final aos 360 dias (Figura 1).



Um ano após o tratamento, 16 dos 41 pacientes (39% - IC95% 24%-54%) que usaram DEC e 20/41 (49% - IC95% 34%- 64%) daqueles tratados com a combinação persistiram microfilarêmicos (RR 0,8 – CI95% 0,49 – 1,31). Não houve diferenças entre os tratamentos em nenhum momento de avaliação. A proporção de indivíduos microfilarêmicos diminuiu de forma constante e estatisticamente significativa no grupo tratado com DEC + ALB até a avaliação final. Naqueles tratados apenas com DEC esta redução foi significativa até o 270º dia mas sem diferença entre esta e a última avaliação (Figura2).



Não houve diferenças também na prevalência de microfilaremia quando os quatro estratos foram comparados entre os grupos de tratamento mas esta diferença foi altamente significativa ( $p < 0,001$ ) comparando os estratos A e D dos mesmos grupo aos 360 dias (Tabela 2).

**Tabela 2.** Comparação entre as proporções de pacientes microfilarêmicos 360 dias após o tratamento por esquema de tratamento e a microfilaremia basal.

Estratos (densidade basal, mf/ml)	Tratamento		p entre tratamentos
	DEC	DEC + ALB	
A 1 a 100	8% (1/13) a	23% (3/13) A	> 0,05
B 101 a 250	38% (5/13) ab	50% (6/12) AB	> 0,05
C 251 a 1000	37% (3/8) ab	50% (4/8) AB	> 0,05
D > 1000	100% (7/7) b	88% (7/8) B	> 0,05

Para a comparação entre estratos, pares com a mesma combinação de letras não apresentam diferenças estatisticamente significante a nível de 5%. (Fisher)

#### 4. Discussão

Este é o maior estudo publicado, de nosso conhecimento, que comparou de forma randomizada e controlada a eficácia do tratamento com dose única de DEC à da associação DEC + ALB após um ano, em crianças e adolescentes infectados pela *W. bancrofti*. A densidade e prevalência da microfilaremia declinaram com o tempo de observação em ambos os grupos e foram menores ao cabo dos 360 dias, sem diferenças. Neste momento, a microfilaremia foi negativa em todos os indivíduos com baixa densidade de microfilaremia inicial (estrato A) exceto em um paciente que tomou a combinação.

Os eventos adversos (incluindo aqueles provocados pela morte dos vermes adultos ou microfílias e aqueles provocados pelas drogas em si) foram freqüentes embora leves na maioria dos pacientes, sem interferência com as atividades diárias ou necessidade de prolongamento da internação e sem diferenças significativas entre os grupos de tratamento (dados expostos na publicação específica).

Este estudo tem algumas limitações e a mais importante delas foi a incapacidade de obter um placebo para o comprimido mastigável de Albendazol com sabor laranja, embora a filtração tenha sido realizada de forma cega pelo técnico encarregado, assim como também o médico assistente não tinha conhecimento dos valores da microfilaremia dos pacientes durante todo o estudo.

Os resultados publicados até o momento dos esquemas em dose única na prevalência da microfilaremia um ano após o tratamento são muito variáveis. Uma das dificuldades em comparar estes efeitos de longo prazo neste tipo de estudos é a diferença na média da microfilaremia basal entre eles, o que pode influir na eficácia do tratamento (Moullia-Pelat e cols. 1995; Simonsen e cols. 2004) como observamos. A outra diz respeito à quantidade de

sangue examinado para a determinação da prevalência e que pode influir enormemente na sensibilidade das estimativas, especialmente quando menos de 1ml de sangue é examinado (Dreyer, 1996a). Neste estudo, todos os indivíduos amicrofilarêmicos em 1 ml de sangue tiveram uma alíquota adicional de 4ml examinada, o que aumentou a positividade em apenas 3 pacientes aos 360 dias(1 no grupo Dec e 2 no grupo de associação).

Ismail e cols. (1998, 2001) em duas publicações avaliando 13 e 14 pacientes adultos com microfilaremia basal de 956 e 1012mf/ml, relatou prevalências de 73% e 93% respectivamente, empregando 1ml de sangue, 360 dias após o tratamento com DEC + ALB, uma taxa de sucesso comparável ao nosso estrato similar (estrato D). Os grupos de comparação destes trabalhos foram tratados com Ivermectina em combinação ao ALB ou DEC e não houve um grupo tratado com DEC isoladamente. Os autores relatam uma diferença estatisticamente significativa em favor da combinação de ALB com Ivermectina, apesar dos grupos serem muito pequenos.

Pani e cols. (2002), em estudo de dose única com três braços comparando a eficácia após um ano do tratamento com dose única de DEC, ALB ou DEC + ALB em pacientes com baixos níveis de microfilaremia (81,3, 77,6 e 79,4 mf/ml, respectivamente) não encontrou diferenças entre os tratamentos na prevalência e nos níveis de microfilaremia. Comparando ao presente estudo, a ausência de microfilárias no sangue foi alcançada em um percentual muito menor de pacientes: 17,6% para o grupo tratado com DEC, 26,3% para o ALB e 27,8% para a combinação DEC + ALB. Os autores não declaram o método e a quantidade de sangue utilizados para quantificar a microfilaremia e nem separam os dados de eficácia por faixa etária.

Em outro estudo de eficácia de tratamento em dose única, Kshirsagar e cols. (2004), na Índia, observou ausência de microfilárias em 60µl de sangue capilar de polpa digital em 67% dos 21 pacientes tratados com DEC e em 59% dos 22 tratados com DEC + ALB 360 dias após, sem diferenças entre os grupos. Estas taxas de sucesso um pouco maiores que as nossas provavelmente estão relacionadas com o método diagnóstico menos sensível empregado(Dreyer, 1996a).

Um estudo que adicionou novas informações sobre a eficácia da combinação DEC + ALB no tratamento da filariose linfática foi realizado no Egito (El Setouhy e cols., 2004). Estes autores observaram que o uso por sete dias da combinação DEC (6mg/kg) com ALB (400mg) era muito mais eficaz em negativar a microfilaremia após um ano que a dose única da mesma combinação (75% contra 23,1%). Um achado interessante deste estudo foi o de que uma dose única da combinação, após um ano do primeiro tratamento, reduziu a microfilaremia a zero em todos exceto um paciente do esquema inicial de doses múltiplas. No grupo que inicialmente tomou a dose única, este efeito, embora presente, foi menos impressionante. Desafortunadamente estes autores não incluíram pacientes tratados apenas com DEC para comparação e avaliação do benefício da adição do ALB.

Fox e cols. (2005) estudando crianças entre 5 e 11 anos de idade no Haiti observou uma diferença pequena mas significativa em favor da combinação DEC + ALB comparado à DEC nos níveis de microfilaremia mas não na prevalência 6 meses após o tratamento em dose única, o que pode ser precoce, como evidenciado por Simonsen e cols, (2004) e El Setouhy e cols. (2004). As avaliações foram realizadas em apenas 20µl de sangue capilar colhido no começo da noite, o que pode acrescentar importante viés na observação (Dreyer,

1996a) e apenas 16% e 17% (para os grupos tratados com DEC e DEC + ALB, respectivamente) dos pacientes estavam microfilarêmicos ao entrar no estudo.

Na Índia, Shenoy e cols. (2000) observaram a mesma eficiência da dose única de DEC comparada à da associação com ALB no tratamento de pacientes infectados pela *Brugia malayi*.

Em uma recente revisão, Gyapong e cols. (2005) relacionam 5 ensaios clínicos comparando regimes de dose única de DEC com a associação DEC + ALB, três dos quais ainda não publicados, incluindo um de nosso grupo em Recife que avaliou população adulta. Uma reanálise dos dados expostos no artigo não nos permite alcançar a mesma conclusão dos autores pelo maior benefício da associação, o que se torna ainda mais evidente quando adicionamos os dados do presente estudo e comparamos os esquemas de tratamento utilizando os dados combinados dos seis estudos ( $p = 0,68$ ; RR 0,96 – IC95% 0,81 – 1,15). Para esta análise foi obtida uma proporção ponderada da prevalência de microfilarêmicos nos dois grupos e comparadas usando o teste do qui-quadrado (a proporção ponderada foi obtida dividindo a soma dos pacientes microfilarêmicos de cada estudo pelo total dos pacientes envolvidos nos seis estudos). Supondo que os dados mostrados no artigo estejam corretos, mesmo com um aumento substancial no número total de pacientes avaliados (422 pacientes: 209 tratados com DEC e 213 com DEC + ALB) não encontramos diferença entre os dois tratamentos, reduzindo assim a probabilidade de erro tipo II (não detectar diferença entre os tratamentos quando ela existe). Uma incorreção na análise dos autores é o agrupamento dos resultados observados aos 6 meses com aqueles após 1 ano, incluindo duas vezes os resultados de um mesmo grupo de pacientes.

Uma revisão sistemática ampla dos ensaios clínicos randomizados comparando o efeito isolado de DEC, ALB e Ivermectina com suas combinações foi recentemente publicado por Tisch et al (2005). Agrupando e ponderando a prevalência e os níveis de microfilaremia os autores concluem que adicionar ALB às outras duas drogas isoladas não aumenta sua eficácia e que, até o momento, a combinação mais eficaz é a associação DEC + Ivermectina em tratamentos em dose única. Os autores enfatizam que a eficácia relativa das combinações ainda não está estabelecida e que isto limita a aplicação de recomendações baseadas em evidências para o tratamento e controle da filariose linfática, exigindo estudos mais consistentes. Outra revisão, da Cochrane Library (Critchley e cols., 2005), chegou à mesma conclusão a respeito da falta de informações consistentes sobre a eficácia do ALB associado ou não à DEC ou Ivermectina no tratamento da filariose linfática.

Ao planejar e comparar ensaios clínicos sobre a eficácia do tratamento da infecção pela *Wuchereria bancrofti* é fundamental levar em consideração a distribuição da densidade da microfilaremia nos pacientes estudados e o método empregado na sua determinação, uma vez que a eficácia do tratamento e o diagnóstico da infecção são altamente dependentes destes fatores. Isto é também importante em estudos populacionais uma vez que indivíduos com altas taxas de microfilaremia têm uma menor probabilidade de tornarem-se amicrofilarêmicos, mesmo após seis ciclos anuais de tratamento (Ramaiah e cols., 2002). Neste momento, uma vez que nenhum regime de tratamento é capaz de eliminar completamente os vermes adultos (Dreyer e cols., 1996b, 1998; Norões e cols., 1997) e as estratégias da OMS para a eliminação da filariose baseiam-se na redução dos níveis de microfilaremia abaixo de níveis críticos de transmissão durante o período de vida

reprodutiva do verme adulto, é questionável se a detecção do antígeno dos vermes adultos se constitui em método adequado para a avaliação da infecção e transmissibilidade.

Estes fatores têm grande importância para o programa da OMS e chamam a atenção para a necessidade da associação de medidas de controle do vetor (Braga e cols., 2001), o que poderia acelerar a eliminação da transmissão ou reduzir seu reaparecimento após a interrupção do tratamento devido aos pacientes infectados com baixíssimos níveis de microfilaremia (Esterre e cols., 2001). Deve também ser levado em consideração o reconhecimento do potencial aumento da longevidade dos vermes adultos em situações de baixa endemicidade (Dreyer e cols., 2005).

Em conclusão, adicionar Albendazol à Dietilcarbamazina em dose única para o tratamento de crianças e adolescentes microfilarêmicos da região metropolitana do Grande Recife – Brasil, não acarretou em nenhum benefício, quando comparado à DEC administrada isoladamente, em reduzir as taxas de microfilaremia um ano após o tratamento. Nossos achados, junto com os de outros autores, apesar da precaução necessária ao extrapolar resultados de estudos clínicos para o tratamento de populações, não dão suporte às atuais recomendações da OMS (WHO, 2002) de combinar DEC + ALB no programa global de eliminação da filariose linfática (GPELF). Acreditamos que está em tempo de uma reunião de esforços em ensaios multicêntricos adequadamente dimensionados para fornecer subsídios científicos sólidos e embasar as escolhas de tratamento mais eficazes e capazes de atingir as louváveis metas do GPELF.

---

## 5. Bibliografia

- Andrade L, Medeiros Z, Pires ML, Pimentel A, Figueiredo-Silva J, Coutinho A, Dreyer G.. Comparative efficacy of three different diethylcarbamazine regimens in lymphatic filariasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1995;89: 319-21.
- Bockarie MJ, Alexander NDE, Hyun P, Dimber Z, Bockarie F, Ibam E, Alpers MP, Kazura JW. Randomised community-based trial of annual single-dose diethylcarbamazine with or without ivermectin against *Wuchereria bancrofti* infection in human beings and mosquitoes. *Lancet.* 1998;351:162-8.
- Bradley M.H, Kumaraswami V. Lymphatic Filariasis Research Forum. Towards a strategic plan for research to support the Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis. Essential tools – Drugs and clinical drug trials. *Am J Trop M Hyg.* 2004;71(Suppl): 7s-11.
- Braga C, Ximenes RAA, Albuquerque MFPM, Souza WV, Miranda J, Brayner F, Alves L, Silva L, Dourado I. Avaliação de indicador sócio-ambiental utilizado no rastreamento de áreas de transmissão de filariose linfática em espaços urbanos. *Cad Saúde Públ.* 2001;17:1211-18.
- Critchley J; International Filariasis Review Group (Critchley J, Addiss D, Gamble C, Garner P, Gelband H, Ejere H). Albendazole for lymphatic filariasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD003753.
- Dennis DT, Kean BH. Isolation of microfilariae: report of a new method. *J Parasitol.* 1971;57: 1146-7.
- Dreyer G, Pimentel A, Medeiros Z, Béliz F, Moura I, Coutinho A, Andrade LD, Rocha A, Silva LM, Piessens W. Studies on the periodicity and intravascular distribution of *Wuchereria bancrofti* microfilariae in paired samples of capillary and venous blood from Recife, Brazil. *Trop Med Int Health.* 1996 a ;1: 264-72.

- 
- Dreyer G, Addiss D, Norões J, Amaral F, Rocha A, Coutinho A. Ultrasonographic assessment of the adulticidal efficacy of repeated high-dose ivermectin in bancroftian filariasis. *Trop Med Int Health*. 1996b ;1: 427- 32.
- Dreyer G, Addiss D, Santos A, Figueredo-Silva J, Norões J. Direct assessment *in vivo* of the efficacy of combined single-dose ivermectin and diethylcarbamazine against adult *Wuchereria bancrofti*. *Trans R So. Trop Med Hyg*. 1998;92: 219- 22.
- Dreyer G, Norões J, Addiss D, Santos A, Medeiros Z, Figueredo-Silva J. Bancroftian filariasis in a paediatric population: an ultrasonographic study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999; 93: 633- 6.
- Dreyer G, Norões J, Figueredo-Silva J, Piessens WF. Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis: a clinical perspective. *Parasitology Today*. 2000;16:544–8.
- Dreyer G, Addiss D, Norões J. Does longevity of adult *Wuchereria bancrofti* increase with decreasing intensity of parasite transmission? Insights from clinical observations. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005;99: 883-92.
- El Setouhy M, Ramzy RMR, Ahmed EA, Kandii M, Hussain O, Farid HA, Helmy H, Weil GJ. A randomized clinical trial comparing single-and multi-dose combination therapy with diethylcarbamazine and albendazole for treatment of bancroftian filariasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2004; 70: 191- 6.
- Esterre P, Plichart C, Sechen Y, Nguyen NL. The impact of 34 years of massive DEC chemotherapy on infection and transmission: the Maupiti cohort. *Trop Med Int Health*. 2001;6: 190- 5.
- Fox LM, Furness BW, Haser JK, Desire D, Brissau J-M, Milord M-D, Lafontant J, Lammie PJ, Beach MJ. Tolerance and efficacy of combined diethylcarbamazine and albendazole for treatment of *Wuchereria bancrofti* and intestinal helminth infections in haitian children. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73: 115- 21.
- Gyapong JO, Kumaraswami V, Biswas G, Ottesen EA. Treatment strategies underpinning the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6: 179-200.
-

- 
- Ismail MM, Jayakody RL, Weil GJ, Nirmalan N, Jayasingh, KSA, Abeyewickrema W, Rezvi Sheriff MH, Rajaratnam HN, Amarasekera N, De Silva DCL, Michalski ML, Dissanaiké AS. Efficacy of single dose combinations of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92: 94-7.
- Ismail MM, Jayakody RL, Weil GJ, Deepika F, De Silva MSG, De Silva GAC, Balasooriya WK. Long-term efficacy of single-dose combinations of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95: 332-5.
- Kshirsagar NA, Gogtay NJ, Garg BS, Deshmukh PR, Rajgor DD, Kadam VS, Kirodian BG, Ingole NS, Mehendale AM, Fleckenstein L, Karbwang J, Lazdins-Helds JK. Safety, tolerability, efficacy and plasma concentrations of diethylcarbamazine in a field study in an area endemic for lymphatic filarasis in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98: 205-17.
- Lammie PJ, Reiss MD, Dimock KA, Streit TG, Roberts JM, Eberhard ML. Longitudinal analysis of the development of filarial infection and antifilarial immunity in a cohort of haitian children. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59: 217-21.
- Michael E. The population dynamics and epidemiology of lymphatic filariasis, In: Nutmann, T. (Ed), *Lymphatic Filariasis*. London: Imperial College Press; 2000. p. 42-80.
- Mouliá-Pelat JP, Glaziou P, Weil GJ, Nguyen LN, Gaxotte P, Nicolas L. Combination ivermectin plus diethylcarbamazine, a new effective tool for control of lymphatic filariasis. *Trop Med Parasitol* 1995; 46: 9-12.
- Norões J, Dreyer G, Santos A, Mendes VG, Medeiros Z, Addiss D. Assessment of the efficacy of diethylcarbamazine on adult *Wuchereria bancrofti* in vivo. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997;91: 78-81.
- Ottesen EA, Duke BO, Karam M, Behbehani K. Strategies and tools for the control/elimination of lymphatic filariasis. *Bull World Health Organ.* 1997;75: 491-503.
-

- 
- Pani S, Reddy GS, Das L, Vanamail P, Hoti S, Ramesh J, Das PK. Tolerability and efficacy of single dose albendazole, diethylcarbamazine citrate (DEC) or co-administration of albendazole with DEC in clearance of *Wuchereria bancrofti* in asymptomatic volunteers in Pondicherry, South India: a hospital-based study. *Filaria J.* 2002;1: 1-11.
- Ramaiah KD, Vanamil P, Pani SP, Yuvaraj J, Das PK. The effect of six rounds of single dose mass treatment with diethylcarbamazine or ivermectin on *Wuchereria bancrofti* infection and its implications for lymphatic filariasis elimination. *Trop Med Intl Health.* 2002;7: 767-74.
- Shenoy RK, John A, Babu BS, Suma TK, Kumaraswami V. Two-year follow-up of the microfilaraemia of asymptomatic brugian filariasis, after treatment with two, annual, single doses of ivermectin, diethylcarbamazine and albendazole, in various combinations. *Ann Trop Med Parasitol.* 2000; 94: 607- 14.
- Simonsen PE, Meyrowitsch DW, Mukoko DA, Pedersen EM, Malecela-Lazaro MN, Rwegoshora RT, Ouma JH, Masese N, Jaoko WG, Michael E. The effect of repeated half-yearly diethylcarbamazine mass treatment on *Wuchereria bancrofti* infection and transmission in two east African communities with different levels of endemicity. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70: 63-71.
- Tisch DJ, Michael E, Kazura JW. Mass chemotherapy options to control lymphatic filariasis: a systematic review. *Lancet.* 2005;5: 514- 23.
- Witt C, Ottesen EA. Lymphatic filariasis: an infection of childhood. *Trop Med Int Health.* 2001;6: 582-606.
- World Health Organization. Fiftieth World Health Assembly. 1997. Resolution 50.29.
- World Health Organization. Annual Report on Lymphatic Filariasis. 2002. Geneva.
- World Health Organization. Tropical Disease Research. (WHO/TDR). Fifteenth Programme Report. Lymphatic Filariasis: Priority setting for research needs. 2004. Disponível em <http://www.who.int/tdr/research/progress9900/information/guidelines-filariasis.htm>. Acessado em: 02 dez 2005.
-

## **Agradecimentos**

Os autores agradecem aos pais/responsáveis pelas crianças por sua confiança, à ONG Amaury Coutinho pelo suporte financeiro, à Dra. Elizeide Meireles por encaminhar os pacientes, ao Dr. Emanuel Sarinho por disponibilizar a enfermaria de pediatria do Hospital das Clínicas da UFPE, ao Prof. José Natal Figueiroa pelos aconselhamentos estatísticos e ao Dr. David Addiss pela sua leitura crítica e sugestões.

## 8. Artigo 2

**Ensaio clínico randomizado comparando a tolerância de dose única de Dietilcarbamazina isolada ou em associação com Albendazol no tratamento de crianças e adolescentes infectados por *Wuchereria bancrofti* em Recife – Brasil.**

José Ângelo Rizzo<sup>1,2</sup>, Cecília Belo<sup>2</sup>, Renato Lins<sup>3</sup>, Gerusa Dreyer<sup>3,4</sup>

1. Departamento de Medicina Clínica. Universidade Federal de Pernambuco – Brasil.
2. Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia Clínica. Universidade Federal de Pernambuco. Brasil.
3. Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência em Filariose – NEPAF; Centro de Ciências da Saúde, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco. Brasil.
4. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fiocruz, Recife-PE, Brasil.

Palavras chave: Filariose, Tratamento em Crianças, Programa Global de Eliminação da Filariose Linfática, Dietilcarbamazina, Albendazol, Dose única, Tolerância

---

## Resumo

A OMS tem recomendado avaliações mais detalhadas sobre a tolerabilidade de crianças e adolescentes infectados pela *Wuchereria bancrofti* aos tratamentos de massa propostos. Este é um estudo aberto, de base hospitalar, randomizado, controlado, em dois grupos paralelos de indivíduos microfilarêmicos (9 a 19 anos de idade) que descreve e analisa a tolerabilidade durante sete dias após o tratamento com dose única de Dietilcarbamazina (DEC), 6mg/kg, (n = 43) ou em associação a Albendazol (ALB), 400mg (n = 40). Apresentaram algum evento adverso (EA) sistêmico 81% dos indivíduos, quase todos durante os primeiros quatro dias; 85% considerados leves. Apenas um paciente teve EA intenso (tosse), que cedeu espontaneamente no 4º dia de observação. Os mais comuns em cada grupo (DEC e DEC + ALB, respectivamente) foram sonolência (37% e 37%), cefaléia (30% e 40%), febre (28% e 22%) e tosse (32% e 25%); os menos comuns o desconforto gástrico (14% e 10%), redução  $\geq 10\%$  no VEF1 (16% e 7%) e mialgias (7% e 12%). Dois pacientes queixaram-se de dispnéia leve, um com alteração no VEF1. EAs localizados ocorreram em três pacientes com formação de nódulo e desconforto escrotal. Não houve diferenças entre os grupos de tratamento quanto à frequência e intensidade dos EAs, nem influência da dose total de DEC. Os níveis de microfilaremia basal influíram na frequência dos eventos no grupo tratado com DEC apenas, mas não na sua intensidade. Em nenhum paciente o internamento foi prolongado além do previsto e apenas alguns necessitaram administração sintomática de dipirona. Em conclusão, a maioria dos EAs foram de leve intensidade, apesar de muito frequentes, sem diferenças entre os esquemas de tratamento. Não houve diferença na frequência e intensidade de EAs entre asmáticos e não asmáticos.

**Abstract**

It has been claimed the need for a better understanding of the adverse events of mass treatment recommended by WHO in children and adolescents infected by *Wuchereria bancrofti*. This is an open, hospital based, randomized, controlled study in parallel groups of microfilaremic individuals (9-19 years old) to describe and analyze the tolerance to treatment with single-dose DEC (6mg/kg) alone (n = 43) or combined with ALB (400mg) (n = 40). Some adverse events (AEs) were observed in 81% of patients, almost all in the first four days, 85% of them mild. Only one patient had intense cough without VEF1 fall that faded away spontaneously by the 4<sup>th</sup> day. Most common in each group (DEC or DEC + ALB) were drowsiness (37% and 37%), headache (30% and 40%), fever (28% and 22%) and cough (32% and 25%); less frequent were gastric upset (14% and 10%), VEF1 fall  $\geq$  10% (16% and 7%) and mialgias (7% and 12%). Two patients claimed of mild dyspnoea, in only one of them with VEF1 fall. Localized AEs were observed in three patients with scrotal nodule and discomfort. Frequency and intensity of AEs were not associated with treatment or DEC dose although association was observed between their frequency, but not intensity, and basal microfilaremia only in DEC group. Only few patients needed dypirone for symptoms and no patient was recovered longer than planned. In conclusion, AEs, although very frequent in these patients after treatment, were mostly mild, with no differences between treatment arms. Asthmatics had no more AEs than non asthmatics.

## 1. Introdução

A filariose linfática persiste como um importante problema de saúde pública no mundo. Cerca de 120 milhões de pessoas estão infectadas e destas, mais de 40 milhões apresentam alguma forma da doença, a maioria na Índia e Sul da Ásia (Zagaria & Savioli, 2002). A *Wuchereria bancrofti* é responsável por pouco mais de 100 milhões destas infecções e é a espécie encontrada no nosso país, onde persistem os focos de Recife e Maceió (Brasil. Ministério da Saúde, 2002). Neste último, apesar de considerado extinto há alguns anos, foram novamente identificados casos autóctones em 1990 (Dreyer e cols., 1991).

As manifestações clínicas comumente expressam-se muitos anos após a infecção, o que fez com que a filariose linfática fosse considerada uma doença da idade adulta. Esta noção vem sendo modificada a partir da introdução de novas tecnologias de diagnóstico, como a dosagem de antígenos circulantes (Lammie e cols., 1998.) e ultra-sonografia (Dreyer e cols., 1999). Neste último trabalho, esta técnica de imagem permitiu a visualização de dilatações dos linfáticos intraescrotais e do cordão espermático (linfangiectasias) em 9 crianças infectadas ainda sem quaisquer manifestações clínicas.

É amplamente aceito atualmente que a infecção filarial é comum em crianças de áreas endêmicas (Witt and Ottesen, 2001) e é neste grupo etário onde se iniciam as alterações linfáticas que conduzirão às manifestações clínicas observadas mais tarde, na idade adulta. O tratamento da infecção neste grupo etário é, assim, muito importante para preveni-las.

Por outro lado, a filariose linfática foi considerada passível de eliminação como problema de saúde pública no mundo pela OMS e, para alcançar este objetivo, foi criado

um programa intitulado “Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis (GPELF)” (WHO, 1997). A estratégia programada é a administração em massa, nas populações endêmicas, de dose única anual de Albendazol (ALB) associado à Dietilcarbamazina (DEC). Em áreas de co-infecção com a *Onchocerca volvulus* e *Loa loa*, a Ivermectina (IVER) substitui a DEC (Ottesen e cols., 1997). É importante ressaltar que estas combinações são bastante eficazes em reduzir de forma importante os níveis de microfilárias circulantes (formas embrionárias) mas, apesar da DEC ser capaz de matar algumas das formas adultas, não existem drogas disponíveis capazes de agir uniformemente nestas populações de vermes (Addis e Dreyer, 2000).

A estratégia adotada pelo GPELF tira proveito do fato de que a *Wuchereria bancrofti* parasita exclusivamente o homem, não havendo outros reservatórios na natureza e de que a redução dos níveis sanguíneos das microfilárias abaixo de um nível crítico nas populações infectadas durante 5 ou 6 anos, o tempo presumido de vida reprodutiva dos vermes adultos, seria capaz de interromper a transmissão por torná-las indisponíveis para a transmissão pelo vetor hematófago e, finalmente, resultar na eliminação da infecção (Ottesen, 2000).

As reações adversas, determinadas pela morte dos vermes adultos ou microfilárias, ou os efeitos colaterais, relacionados à ação farmacológica dos medicamentos, podem determinar a aceitabilidade destes esquemas pelas populações (diretamente influenciando na adesão e no sucesso do programa) (Simonsen e cols., 2004; Ramaiah e cols., 2000; Vanamil e cols., 2005). As pesquisas para o conhecimento sobre a tolerabilidade dos esquemas terapêuticos propostos são consideradas muito importantes, uma vez que podem fornecer subsídios para que os sistemas de saúde estejam preparados para lidar com elas e aumentar

a adesão das populações ao tratamento (WHO- TDR Progress 2000, Bradley e Kumaraswami, 2004).

A maioria dos estudos sobre a tolerabilidade do esquema proposto com a associação DEC + ALB foi feita em adultos (El Setouhy e cols, 2004; Fox e cols., 2005; Ismail e cols, 1998; 2001; Kshirsagar e cols., 2004; Pani e cols. 2002; Supali e cols., 2002). Apenas dois estudos avaliaram esta combinação de drogas em crianças e adolescentes. Pani e cols. (2002), em estudo de base hospitalar na Índia, incluíram 24 crianças abaixo de 14 anos de idade em seu grupo de estudo de 54 indivíduos, mas a tolerabilidade não foi relatada para estes indivíduos separadamente. Um outro estudo de base comunitária, mas no qual as crianças com microfilaremia maior que 50 por microlitro de sangue foram acompanhadas internadas, foi realizado por Fox e cols. (2005), no Haiti.

Em nenhum deles possíveis comprometimentos do aparelho respiratório foram ativamente pesquisados, particularmente as alterações espirométricas, nem sua prevalência em pacientes asmáticos, teoricamente mais susceptíveis a broncoespasmo devido à sua inerente hiperreatividade brônquicos (GINA, 2002). Em dois trabalhos realizados anteriormente, observamos alterações funcionais pulmonares em 38% e 10% dos pacientes adultos jovens tratados com DEC, Ivermectina ou sua combinação, entretanto, foram excluídos pacientes asmáticos e não houve um maior detalhamento quanto à sua relação com o esquema terapêutico ou níveis basais de microfilaremia (Coutinho e cols. 1994; Dreyer e cols., 1995).

Seguindo as recomendações sobre a necessidade de estudos mais detalhados sobre a eficácia e tolerabilidade dos esquemas propostos para tratamento de massa da filariose linfática, especialmente em crianças e adolescentes (WHO/TDR, 2000; Bradley e

Kumaraswami, 2004), nós empreendemos uma investigação para avaliar e comparar estes dois aspectos do tratamento, utilizando a DEC isoladamente ou sua associação com Albendazol. Este artigo descreve e analisa a tolerabilidade a estes dois esquemas de tratamento em crianças e adolescentes (9 a 19 anos) infectados pela *W. bancrofti*, buscando ativamente possíveis comprometimentos respiratórios e sua relação com diagnóstico de asma.

## **2. Material e métodos**

### **2.1 Aspectos éticos**

O protocolo de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da UFPE e um termo de consentimento pós-informado foi assinado pelos pais ou responsáveis e pelos adolescentes com 16 anos ou mais.

### **2.2 Desenho do estudo e desfechos**

Este foi um estudo de base hospitalar, aberto, com avaliação cega do desfecho, randomizado, em grupos paralelos de crianças e adolescentes microfilarêmicos, comparando a eficácia e tolerabilidade de dose única de DEC 6mg/kg isolada ou em combinação com ALB 400mg, também em dose única.

Antes e durante a avaliação foram diariamente realizadas a espirometria e computados os desfechos clínicos ativamente investigados: efeitos colaterais digestivos (náusea, vômitos ou dor abdominal), sonolência e as reações adversas sistêmicas (cefaléia,

tontura, febre, tosse, dispnéia, mialgias) e localizadas (nódulos em vasos linfáticos periféricos com ou sem linfangite retrógrada e adenite).

### **2.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídas crianças e adolescentes com microfilárias no sangue periférico detectadas pelo exame de gota espessa de sangue capilar colhido à noite, identificadas e recrutadas através do programa de controle da filariose do município de Jaboatão dos Guararapes, na área metropolitana do Grande Recife, Nordeste do Brasil. Os pacientes foram excluídos caso apresentassem: 1) história de tratamento prévio para filariose com DEC ou Ivermectina alguma vez na vida ou qualquer tratamento anti-helmíntico nos últimos seis meses, 2) história de asma grave, convulsões, doenças cardiovasculares, hepáticas, renais, infecções respiratórias nos 30 dias antecedentes ao ingresso no estudo ou quaisquer condições patológicas que contra-indicassem o uso dos medicamentos, 3) alterações radiológicas de tórax, 4) Espirometria com CVF e/ou VEF1 inferiores a 60% do previsto, 5) uma negativa da adolescente já com a menarca de realizar teste de gravidez ou teste positivo pela dosagem do beta-HCG no sangue, 6) história pessoal ou dos pais/responsáveis de uso de drogas ou de álcool, ou 7) previsão de mudança domiciliar.

### **2.4 Seleção da amostra, estratificação e randomização**

O tamanho da amostra foi determinado em 42 indivíduos por grupo para comparar a eficácia do tratamento com dose única de DEC comparado com sua associação com o ALB

(ver artigo específico). Para o estudo de tolerabilidade foram realizadas descrição e análise dos efeitos colaterais e reações adversas observadas no grupo de pacientes estudados.

Os pacientes foram estratificados empiricamente antes do tratamento, de acordo com a densidade das microfilárias (mf) em 1ml de sangue venoso, em quatro grupos: baixa microfilaremia (grupo A: 1 a 100mf/ml), média ( grupo B: 101 a 250mf/ml), alta (grupo C: 251 a 1000mf/ml) e muito alta (grupo D: > 1000mf/ml). Os pacientes foram randomizados para um ou outro grupo de tratamento por pessoa não envolvida diretamente com a alocação dos pacientes, através de tabela de números aleatórios e de acordo com os níveis de microfilaremia.

## **2.5 Procedimentos do estudo e medidas de desfecho**

Todos os indivíduos encaminhados foram submetidos a uma avaliação inicial com anamnese e exame físico completos, avaliação dos critérios de exclusão, resposta ao questionário ISAAC traduzido e validado para o Brasil (Solé e cols., 1998) para diagnóstico de asma, consulta com assistente social, espirometria e coleta de sangue para dosagem do Beta-HCG no NEPAF (Núcleo de Ensino, Pesquisa e Atendimento em Filariose) e Ambulatório de Pediatria do hospital das Clínicas da UFPE. Em seguida foi agendada uma visita domiciliar noturna, para coleta basal de sangue venoso e medida de microfilaremia.

Obedecidos aos critérios de inclusão/exclusão, os pacientes foram internados na enfermaria de pediatria do Hospital das Clínicas da UFPE, 4 ou 5 de cada vez, por 5 dias, dando entrada na segunda feira e alta prevista para sexta feira. Na manhã do internamento, antes da tomada da medicação, foram realizadas novas espirometrias - cujos parâmetros

foram utilizados para as comparações nos dias subseqüentes - e avaliações clínicas sendo, em seguida, administrada a medicação de forma supervisionada, de acordo com a randomização prévia, em dose única de 6mg/kg para a DEC – arredondada para o limite superior de 25mg (meio comprimido, Farmanguinhos/FIOCRUZ, Brasil)- associada ou não a 400mg (dose fixa) de ALB (Zentel<sup>®</sup> comprimidos mastigáveis - GlaxoSmithKline do Brasil – adquirida em farmácia comum).

Nos dias subseqüentes os pacientes foram avaliados diariamente, pela manhã, com espirometria e exame clínico e à tarde apenas com exame clínico, e a temperatura medida 3 vezes ao dia. Em caso de cefaléia ou febre acima de 38°C foi oferecido dipirona aos pacientes. Radiografias de tórax ou outros exames poderiam ser solicitados caso necessário. Uma medida de microfilaremia foi realizada 15 horas após a ingestão da medicação. Em caso de alterações clínicas ou laboratoriais que assim o requeressem, os pacientes poderiam permanecer internados além do tempo previsto, a critério do médico assistente. Os pacientes poderiam contactar os médicos por telefone a cobrar ou procurar o ambulatório em caso de necessidade, após a alta. Uma nova avaliação clínica foi realizada aos 90 dias após a medicação.

As medidas de densidade de microfilaremia foram realizadas em 1ml de sangue venoso colhido entre 23h e 1h, através da filtração em membrana de policarbonato com diâmetro de poros de 3µm (Nuclepore<sup>®</sup> Pleasaton, Califórnia, USA), de acordo com técnica padronizada (Dennis e Kean, 1971) e coradas pelo método de Giemsa. Caso fosse negativa, uma alíquota suplementar de 4ml de sangue era filtrada. Para a avaliação da eficácia (dados não mostrados nesta publicação), a coleta do sangue para as medidas de

---

microfilaremia foram realizadas antes e 15 horas e 90, 180, 270 e 360 dias após a medicação.

A padronização da American Thoracic Society (ATS, 1995) foi empregada para a realização das espirometrias, utilizando aparelho MicroQuark<sup>®</sup> (Cosmed, Itália). No primeiro exame as medidas foram feitas antes e após a administração de 4 jatos de salbutamol *spray* (100µg/jato). Nos exames subseqüentes o salbutamol foi administrado apenas em caso de broncoespasmo. Os parâmetros avaliados foram a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) e os valores previstos, de acordo com a idade, sexo e altura dos pacientes, foram aqueles para população brasileira (Malozzi, 1995). As alterações obstrutivas foram classificadas como leves (redução > 10%, < 20% do valor basal do VEF1), moderadas ( $\geq 20$ , < 30%) e graves ( $\geq 30\%$ ). As radiografias de tórax foram realizadas nas posições padrão (PA e perfil) e analisadas por pneumologista experiente.

Para avaliar uma possível associação entre sintomas respiratórios ou alterações espirométricas e história de asma, os pacientes foram classificados de acordo com o questionário ISAAC em não asmáticos se não tinham história de sibilância ou dispnéia, com asma no passado, se tinham história de asma alguma vez na vida mas assintomáticos nos últimos 12 meses, ou asmáticos se apresentavam sibilos e/ou dispnéia nos últimos 12 meses. A gravidade da asma foi classificada de acordo com os critérios GINA (2002).

Os eventos adversos foram classificados como descrito anteriormente (Coutinho e cols., 1994) em escala de 0 a 3 (0 = nenhum, 1 = leve – incomoda mas não interfere com as atividades diárias, 2 = moderado – interfere um pouco mas não impede as atividades diárias, 3 = intenso – interfere ou impede as atividades diárias ou sono). A febre foi

classificada como leve ( $>37^{\circ}\text{C} < 38^{\circ}\text{C}$ ), moderada ( $\geq 38^{\circ}\text{C} < 39^{\circ}\text{C}$ ) e intensa ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ). O mesmo tipo de pontuação (0 a 3) foi usado para as alterações do VEF1 e febre.

## **2.6 Análise estatística**

Dados descritivos foram comparados utilizando o teste t de Student para amostras não pareadas ou qui-quadrado. Os níveis de microfilaremia foram comparados através do teste t utilizando os valores transformados logaritmicamente e expressos como média geométrica. Esta transformação se faz necessária devido à assimetria da curva de distribuição da microfilaremia na população, que se ajusta à curva de distribuição normal com esta transformação. Os testes do qui-quadrado ou exato de Fisher foram utilizados para a comparação da prevalência dos efeitos colaterais e reações adversas e o de Mann-Whitney para verificar as associações entre dosagem da medicação, níveis de microfilaremia e intensidade dos eventos adversos.

### **3. Resultados**

Foram incluídos no estudo 84 indivíduos microfilarêmicos entre 9 e 19 anos de idade em ambos os grupos entre junho e dezembro de 2003. A randomização resultou em 43 indivíduos no grupo que usou DEC isoladamente e 41 no grupo DEC + ALB. Uma paciente deste último grupo foi excluída da análise final devido histórico clínico de enxaqueca tendo sofrido um episódio diagnosticado durante o internamento.

Na tabela 1 estão os dados demográficos e características clínicas dos pacientes. Como pode ser observado, não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros basais avaliados. A asma foi classificada como leve intermitente em todos os quatro indivíduos do grupo que usou DEC e intermitente e moderada persistente em cada um dos dois pacientes que usou a combinação.

**Tabela 1:** dados gerais dos pacientes

	Grupos de tratamento		p
	DEC	DEC + ALB	
<b>Nº de pacientes</b>	43	41	
<b>Idade</b>			
Média ( $\pm$ dp)	14,5 (3)	15,6 (2,4)	> 0,05
Mediana	16	16	
Limites	(9 – 19)	(10 – 19)	
<b>Sexo (M/F)</b>	22/23/20	27/14	> 0,05
<b>Peso</b>			
Média ( $\pm$ dp)	47,9 (15,6)	48,5 (11,8)	> 0,05
Mediana	49	51	
Limites	(25 – 99)	(25 – 70)	
<b>Altura</b>			
Média ( $\pm$ dp)	154,2 (9,7)	157,8 (12,6)	> 0,05
Mediana	154	159	
Limites	(124 – 184)	(127 – 184)	
<b>FEV<sub>1</sub> (% previsto)</b>			
Média ( $\pm$ dp)	88,8 (10,5)	89,9 (14,6)	> 0,05
Mediana	88	88	
Limites	(64 – 118)	(61 – 131)	
<b>Diagnóstico de asma</b>			
Nunca	28	35	> 0,05
Passado	11	4	
Presente	4	2	
<b>Microfilaremia (/ml sangue)</b>			
Média geométrica	182,3	232,6	> 0,05
Mediana	203	166	
Limites	(5 – 3772)	(7 – 4890)	
<b>Nº de pacientes por estrato de microfilaremia (grupo)</b>			
> 1 $\leq$ 100 (A)	14	13	>0,05
> 101 $\leq$ 250 (B)	14	12	
> 250 $\leq$ 1000 (C)	8	8	
>1000 (D)	7	8	

---

De um modo geral, o número de indivíduos que apresentaram um ou mais eventos adversos (efeitos colaterais e reações adversas) foi bem maior que aqueles que não tiveram nenhum (81% e 19% respectivamente), a grande maioria deles de leve intensidade, sem diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento (tabela 2). Os mais freqüentes foram sonolência, cefaléia, febre e tosse. Não houve diferenças entre os gêneros.

Não houve associação entre sintomas respiratórios, redução no VEF1 e diagnóstico de asma (tabela 3). Dos 21 pacientes com história de asma alguma vez na vida, apenas três tiveram redução maior que 10% no VEF1 enquanto nos 62 sem este diagnóstico a redução ocorreu em 7 ( $p > 0,05$ ; RP 1,31; IC95% 0,24 – 6,55). Dois pacientes no grupo DEC tiveram sensação de dispnéia apenas na noite seguinte à tomada da medicação, leve, sem diagnóstico de asma em ambos os casos e com discreta redução de 11% no VEF1 em relação ao basal apenas em um deles.

Apenas um paciente apresentou um evento adverso de tosse considerado intenso no segundo dia após a tomada da medicação, sem dispnéia ou redução no VEF1, mas que incomodou o sono e cedeu espontaneamente no quarto dia

Dois pacientes (um em cada grupo) queixaram-se de tontura leve que cedeu logo no segundo dia. Não houve relatos de urina vermelha (hematúria) embora isto não tenha sido ativamente investigado.

A distribuição dos eventos adversos no período de observação está exposta na figura 1. Sonolência e desconforto abdominal ocorreram de forma mais freqüente no primeiro dia, febre e cefaléia mais no segundo e terceiro dias e a tosse teve início mais tardio, nos dias 3 e 4. Em apenas quatro dos 24 pacientes que apresentaram tosse, dois em cada grupo, este

sintoma persistiu até o quinto dia. Em nenhum paciente houve necessidade de prolongar o internamento, embora nestes quatro pacientes tenha sido solicitado o retorno três dias após a alta, para avaliação clínica.

Uma vez que a dose de ALB foi fixa e não houve diferenças entre os dois grupos de tratamento, analisamos a associação entre a dose total de DEC ( $\leq 250\text{mg}$  ou  $> 250\text{mg}$ ) e eventos adversos em ambos os grupos e, novamente, não observamos diferenças estatisticamente significativas (Tabela 4).

Tabela 2: Esquema de tratamento, frequência e intensidade dos eventos adversos.

Sintoma	Número de pacientes com EAs			Frequência da pontuação máxima de cada paciente**						
	DEC (n = 43)	DEC + ALB (n = 40)	p*	DEC			DEC + ALB			P***
				0	1	≥ 2	0	1	≥ 2	
<b>Efeitos colaterais (% of pacientes)</b>										
Desconforto gástrico	6 (14%)	4 (10%)	0,70	37	6	0	36	3	1	0,86
Sonolência	16 (37%)	15 (37%)	0,84	27	15	1	25	15	0	0,86
<b>Reações adversas</b>										
Cefaléia	13 (30%)	16 (40%)	0,48	30	7	6	24	8	8	0,35
Febre	12 (28%)	9 (22%)	0,75	31	12	0	31	8	1	0,78
Tosse	14 (32%)	10 (25%)	0,60	29	13	1	30	8	2	0,68
Mialgias	3 ( 7%)	5 (12%)	0,47	40	3	0	35	5	0	0,47
Redução no VEF1	7 (16%)	3 ( 7%)	0,31	36	7	0	37	3	0	0,31
<b>Total</b>	71	64	0,92							
<b>n de pacientes sem EA (% total)</b>	8 (19%)	8 (20%)	0,90							
<b>n com 1 EA</b>	17 (39%)	12 (30%)	0,64							
<b>n com mais de 1 EA</b>	18 (42%)	20 (50%)	0,75							

Pontuação dos sintomas : 0= nenhum, 1= leve – incomoda mas não interfere com as atividades diárias, 2 = moderado – interfere um pouco mas não impede as atividades diárias, 3 = intenso – interfere ou impede com as atividades diárias ou sono.

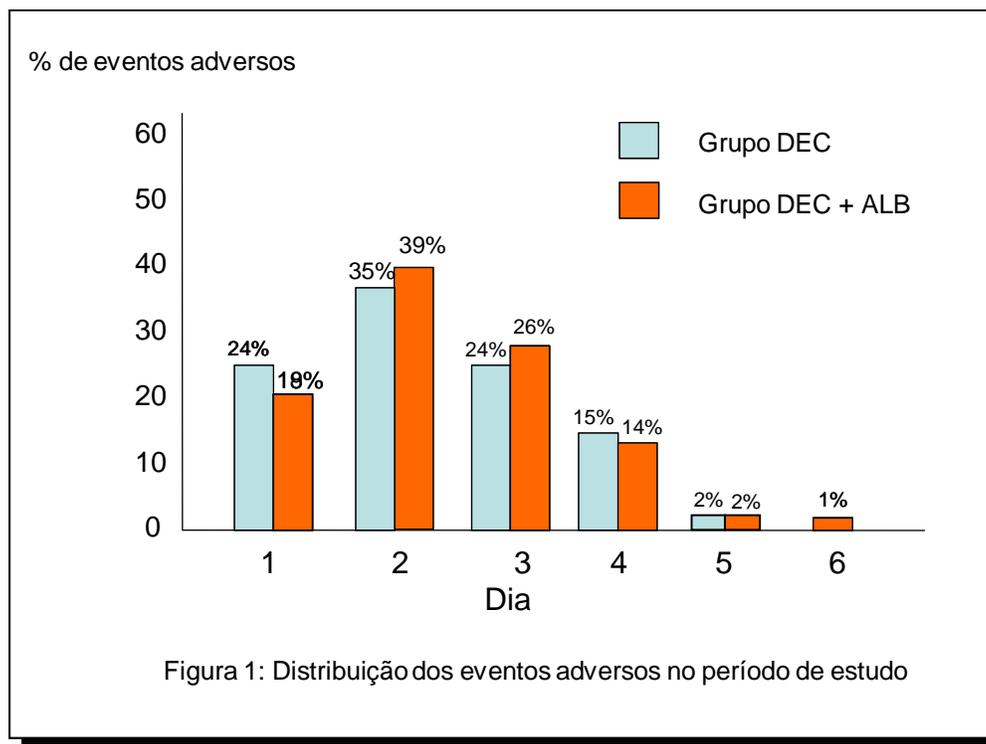
\* (qui-quadrado), \*\* Maior pontuação do evento adverso durante os 5 dias de observação, \*\*\* Mann-Whitney.

EA = Evento adverso

Tabela 3. Associação entre alterações espirométricas, sintomas de tosse e história de asma alguma vez na vida.

	DEC n = 43		DEC + ALB n = 40	
	Asma alguma vez na vida 15	Sem asma 28	Asma alguma vez na vida 6	Sem asma 34
Sintoma				
<b>Tosse</b>	5	4	2	7
<b>Redução de VEF1</b>	1	1	0	2
<b>Tosse e Redução de VEF1</b>	2	3	0	1
<b>Nenhum</b>	7	20	4	24

Não houve associação entre história de asma, sintomas de tosse e redução no VEF1. (p = 0,19)



**Tabela 4** : Relação entre a dose de DEC em ambos os grupos e frequência de eventos adversos

	Número de pacientes com eventos adversos em ambos os grupos		
	dose de DEC ( mg)		
	≤ 250 33	> 250 50	p
Sintoma			
<b>Efeitos colaterais (% de pacientes)</b>			
Desconforto gástrico	2 (6)	8 (16)	0,30
Sonolência	11 (33)	20 (42)	0,57
Total *	13	28	
<b>Reações adversas (% de pacientes)</b>			
Cefaléia	12 (36)	17 (34)	0,99
Febre	10 (30)	11 (22)	0,55
Tosse	11 (33)	13 (26)	0,63
Mialgias	2 (6)	6 (12)	0,47
Redução no VEF1	4 (12)	6 (12)	1,00
Total *	39	53	

\* Pacientes apresentaram mais de um tipo de evento adverso.

A análise da associação entre o esquema terapêutico, níveis basais de microfilaremia (categorizados como  $\leq 250$  mf/ml ou  $> 250$ mf/ml de sangue) e eventos adversos mostrou algumas diferenças na frequência de cefaléia, mialgias e redução no VEF1 no grupo que usou DEC isoladamente. No grupo que usou a combinação, não foram observadas diferenças (Tabela 5). Não houve relação também entre a intensidade dos eventos adversos e os níveis de microfilaremia em ambos os grupos.

Tabela 5 : Relação entre níveis de microfilaremia, medicação e eventos adversos

	DEC		p	DEC + ALB		p
	Microfilaremia (microfilaria/ml)			Microfilaremia (microfilaria/ml)		
	≤ 250 28	> 250 15		≤ 250 24	> 250 16	
Sintoma						
<b>Efeitos colaterais (% de pacientes)</b>						
Desconforto gástrico	2 (7%)	4 (27%)	0,16	3 (12%)	1 (6%)	0,63
Sonolência	11 (33%)	5 (33%)	0,95	7 (29%)	8 (50%)	0,31
Total *	13	9		10	9	
<b>Reações adversas (% de pacientes)</b>						
Cefaléia	3 (11%)	10 (67%)	0,002	8 (33%)	8 (50%)	0,46
Febre	5 (18%)	7 (47%)	0,07	3 (12%)	6 (37%)	0,11
Tosse	7 (25%)	7 (47%)	0,18	7 (29%)	3 (19%)	0,71
Mialgias	0 (0%)	3 (20%)	0,03	4 (17%)	1 (6%)	0,63
Redução no VEF1	2 (7%)	5 (33%)	0,04	1 (4%)	2 (12%)	0,54
Total *	17	32		24	20	

\* Vários pacientes apresentaram mais de um tipo de evento adverso.

Em relação às reações adversas localizadas, três pacientes apresentaram desconforto localizado na bolsa escrotal, (dois no grupo DEC). Em dois deles (um de cada grupo) havia sinal da dança da filaria na ultra-sonografia.

Não foram relatados ou identificados outros eventos adversos localizados, apesar de ativamente pesquisados.

#### 4. Discussão

Estima-se que as taxas de prevalência da infecção pela *W. bancrofti* antes dos 10 anos e entre 10 e 19 anos de idade sejam, respectivamente, 30% e 69% daquela dos adultos (Witt e Ottesen, 2001). Por outro lado, é também reconhecido que esta infecção associa-se a alterações anatômicas dos vasos linfáticos já identificáveis neste grupo etário (Figueiredo-Silva e cols., 2005) na enorme maioria dos casos, clinicamente silenciosas, mas capazes de determinar alterações funcionais e favorecer o surgimento das manifestações clínicas muitas vezes irreversíveis da idade adulta (Dreyer e cols, 2000a).

As crianças podem ser os maiores beneficiários dos programas de tratamento em massa da infecção filarial, impedindo sua evolução (Dreyer e cols., 2000b), entretanto, poucos são os estudos nesta faixa etária que investigaram os efeitos colaterais e reações adversas relacionados ao tratamento (Addis e cols., 1997, Pani e cols., 2002; Simonsen e cols., 2004; Fox e cols., 2005). Por outro lado, o sucesso de qualquer programa dessa natureza depende de vários fatores, sendo um deles a abrangência da cobertura do tratamento que depende muito da aceitação da população (Stolk e cols., 2003). Devido ao fato de que eventos adversos relacionados ao tratamento antifilarial podem reduzir esta aceitação (Simonsen e cols., 2004; Ramaiah e cols., 2000; Vanamil e cols., 2005), um melhor conhecimento neste grupo etário pode resultar em uma melhor mobilização da população para o tratamento e auxiliar a preparar os agentes de saúde para lidar com elas (Seim e cols., 1999).

Este estudo tem duas peculiaridades que o distinguem dos demais. Primeiro é o maior estudo de base hospitalar existente nesta faixa etária. Segundo houve um foco específico

nas alterações respiratórias - manifestações clínicas e espirométricas - e foi incluído um grupo de crianças com asma, possivelmente mais susceptíveis às reações adversas respiratórias.

A prevalência das reações adversas foi elevada e ocorreram em 81% dos indivíduos em ambos os grupos. Comparando com outros estudos de base hospitalar em adultos que empregaram DEC, ALB ou sua combinação (Supali e cols., 2002, ; Ismail e cols., 1998; 2001; Pani e cols., 2002), a prevalência dos eventos adversos por nós observada esteve entre as mais elevadas, sendo comparável àquelas observadas nos trabalhos de Ismail, entretanto, de um modo geral, a tosse ocorreu em maior número entre os nossos pacientes, independentemente do tratamento. Três estudos foram realizados também em crianças internadas em hospital, mas em nenhum deles a análise de prevalência dos eventos adversos foi realizada em separado dos adultos (Pani e cols., 2002) ou das outras crianças tratadas na comunidade (Addis e cols., 1997; Fox e cols., 2005).

Quando são revistos os trabalhos clínicos de base comunitária em crianças, nossos resultados mostram uma prevalência semelhante aos do Haiti (Addis e cols., 1997; Fox e cols., 2005), mas bastante superiores àquela encontrada na Tanzânia (Simonsen e cols., 2004).

Em trabalhos de base hospitalar, como o nosso, podemos esperar que os sintomas (subjetivos) tenham uma maior prevalência que nos trabalhos de base comunitária uma vez que o próprio internamento direciona a atenção do paciente e a proximidade do médico o estimula a referir sintomas que, de outra forma, teriam passado despercebidos.

A intensidade dos eventos adversos também foi semelhante àquela observada na literatura citada, a grande maioria dos pacientes apresentando alguma reação, sem

interferência importante nas atividades diárias. Não houve necessidade de prolongar o internamento em nenhum paciente e 13 aceitaram a medicação sintomática no 2º e 3º dias por cefaléia. Um único paciente apresentou uma reação considerada intensa (tosse) sem repercussão na espirometria ou radiografia de tórax e que cedeu espontaneamente.

Os efeitos colaterais atribuíveis à ação direta dos medicamentos (Dreyer e cols., 1997) não foram associados ao esquema de tratamento ou à dose total de DEC e ocorreram com a mesma frequência e intensidade tanto naqueles que tomaram dose maior ou menor que 250mg de DEC, diferentemente do que foi observado no trabalho realizado anteriormente em Recife em adultos jovens (Dreyer e cols., 1994), quando a sonolência e desconforto abdominal foram mais frequentes naqueles que usaram as doses maiores de DEC.

O número total de reações adversas (decorrentes da morte das microfilárias ou dos vermes adultos) (Dreyer e cols., 1997) foi significativamente maior entre aqueles que tinham microfilaremia basal acima de 250/ml ( $p < 0,01$ ) quando avaliados ambos os grupos. Entretanto, esta associação foi observada apenas para a cefaléia, mialgias e redução no VEF1 no grupo tratado apenas com DEC, quando os eventos adversos foram analisados por grupo de tratamento. Não encontramos explicação para a não observação deste fato no grupo tratado com a combinação, já que a microfilaremia basal e o percentual de redução dos níveis de microfilaremia 15 horas após o tratamento foi semelhante, mas devemos levar em conta a subjetividade dos sintomas de cefaléia e mialgias.

Não houve associação entre a intensidade das reações e a microfilaremia basal neste grupo etário, o que se confronta com os dados relatados no Haiti e Tanzânia em crianças e de outros autores em adultos (El Setouhy e cols, 2004; Fox e cols., 2005; Ismail e cols,

1998; 2001; Kshirsagar e cols., 2004; Pani e cols. 2002; Supali e cols., 2002). O ponto de corte foi escolhido com base em trabalho realizado em Recife para avaliar a tolerância à DEC em indivíduos com e sem microfilaremia, que também observou que a maioria dos eventos adversos ocorria em pacientes com níveis acima de 250mf/ml (Dreyer e cols., 1994).

As reações adversas sistêmicas à DEC estão relacionadas à morte das microfilárias (Ottesen, 1985; Dreyer e cols.,1994) e seriam decorrentes da liberação de uma grande quantidade de antígenos filariais na circulação e do rompimento do “acordo” imunológico que permitia a convivência mais ou menos pacífica entre hóspede e hospedeiro (Maizels e cols, 2000). Pouco tempo depois da administração da medicação, e coincidente com a redução abrupta dos níveis de microfilaremia, observa-se um importante aumento no número de eosinófilos circulantes, sua ativação, aumento dos produtos de liberação destas células e várias citocinas (Gopinath e cols., 2000; Haarbrink e cols., 2000), levando a uma resposta inflamatória imediata, clinicamente caracterizada pelo que foi chamado de “serum sickness like syndrome” (Gopinath e cols., 2000). Estas células e seus mediadores, característicos também do processo inflamatório na asma, são potentes indutores de broncoespasmo mesmo em não asmáticos, seja diretamente seja por estimular a liberação de histamina dos mastócitos (Hiroito e cols., 2003).

Os pulmões, que funcionam como filtro sanguíneo, provavelmente recebem uma grande quantidade das microfilárias mortas, e, apesar das reações graves serem raras, não são incomuns as reações de caráter mais brando como a tosse. Isto pode ser clinicamente evidenciado também pelo número relativamente elevado de alterações espirométricas leves e moderadas observadas em dois estudos anteriores, em Recife, que avaliaram o tratamento

de indivíduos não asmáticos infectados pela *W. bancrofti* (Coutinho e cols., 1994; Dreyer e cols., 1995). Este tipo de alteração foi observada em 12% de todos os nossos pacientes, de leve intensidade em todos. Dispnéia, também de leve intensidade, foi observada em dois pacientes e este fato também tem sido descrito raramente (Horton e cols., 2000).

Não são descritos na literatura dados referentes a pacientes asmáticos, que foram excluídos dos dois estudos anteriores de Recife. A asma é uma doença caracterizada por hiperreatividade das vias aéreas e maior suscetibilidade dos brônquios destes indivíduos a se contrair em resposta a vários estímulos, que persiste, mesmo em indivíduos assintomáticos, por vários anos (GINA, 2002). Nos asmáticos tratados para filariose, mais susceptíveis devido à sua inerente hiperreatividade brônquica, esta reação poderia ocorrer de forma mais freqüente e mais intensa em decorrência da liberação de antígenos e mediadores. Este fato não foi observado nos nossos pacientes, em que pese a inclusão de número relativamente pequeno de asmáticos e termos excluído pacientes com alterações espirométricas significativas na seleção ou com asma grave.

Uma outra associação, embora menos divulgada e estudada, tem sido feita também com a reação do organismo a um grupo de bactérias chamado *Wolbachia*, reconhecidas como endossimbiontes necessárias para sobrevivência das filárias, que seriam liberadas para a circulação com a morte dos vermes pela medicação (Cross e cols., 2001).

Em conclusão, nossos resultados mostram que crianças e adolescentes tratados com DEC ou DEC + ALB para infecção filarial por *Wuchereria bancrofti* em Recife, Brasil, e acompanhados em ambiente hospitalar por quatro dias, apresentaram uma prevalência bastante elevada de eventos adversos (81%), embora em todos, exceto um, tenha sido de leve a moderada intensidade, sem necessidade de prolongamento do internamento

hospitalar. A prevalência de alterações espirométricas foi de 14% nos pacientes com asma, sem diferença em relação aos pacientes não asmáticos (11%,  $p>0,05$ ), o que foi observado também em relação aos sintomas respiratórios. Não foram incluídos pacientes com asma grave, entretanto, acreditamos que pacientes com esta condição e níveis elevados de microfilaremia basal devam ser tratados em ambiente onde haja recursos para lidar com uma possível exacerbação da asma.

## 5. Bibliografia

- Addis D, Beach MJ, Streit TG, Lutwick S, LeConte FH, Lafontant JG, Hughtower AW, Lammie P. Randomized placebo-controlled comparison of ivermectin and albendazole alone and in combination for *Wuchereria bancrofti* microfilaremia in Haitian children. *Lancet*. 1997;350:480-4.
- Addis D, Dreyer G. Treatment of lymphatic filariasis. In: Nutmann, T. editor. *Lymphatic Filariasis*. Londres: Imperial College Press; 2000. p.151-99.
- American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. *Am J Crit Care Med*. 1995;152:1107-36.
- Bradley MH, Kumaraswami V. Lymphatic Filariasis Research Forum. Towards a strategic plan for research to support the Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis. Essential tools – Drugs and clinical drug trials. *Am J Trop M Hyg*. 2004;71(Suppl): 7s-11.
- Brasil. Ministério da Saúde –Fundação Nacional de Saúde. Relatório das principais atividades e resultados 1999-2002. Disponível em [http://www.funasa.gov.br/sitefunasa/fns/PDF/relatorio\\_1999\\_2002.pdf](http://www.funasa.gov.br/sitefunasa/fns/PDF/relatorio_1999_2002.pdf), Acesso em : 29 abril 2005.

- Coutinho A, Dreyer G, Medeiros Z, Lopes E, Machado G, Galdino E, Rizzo JA, Andrade LD, Rocha A, Moura I, Godoy J, Ottesen EA. Ivermectin treatment of bancroftian filariasis in Recife, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 1994; 50(3): 339-48.
- Cross H, Haarbrink M, Egerton , Yazdanbakhsh M, Taylor M. Severe reactions to filarial chemotherapy and release of *Wolbachia* endosymbionts into blood. *Lancet.* 2001;358:1873-5.
- Dennis DT, Kean BH. Isolation of microfilariae : report of a new method. *J Parasitol.* 1971;57:1146-7.
- Dreyer G, Medeiros Z, Beliz F, Vergetti G, Vergetti A, Café T, Fontes G. Autochthonous *Wuchereria bancrofti* microfilaremia in the city of Maceió, Alagoas – Brasil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1991;86:495-6.
- Dreyer G, Pires ML, Andrade LD, Lopes E, Medeiros Z, Tenório J, Coutinho A, Norões J, Figueiredo-Silva J. Tolerance of diethylcarbamazine by microfilaremic and amicrofilaremic individuals in na endemic area of Bancroftian filariasis, Recife, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88:232-6.
- Dreyer G, Coutinho A, Miranda D, Norões J, Rizzo JÁ, Galdino E, Rocha A, Medeiros Z, Andrade LD, Santos A, Figueiredo-Silva J, Ottesen EA. Treatment of bancroftian filariasis in Recife, Brazil ; a two-year comparative study of the efficacy of single treatment with ivermectin or diethylcarbamazine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89:98-102.
- Dreyer G, Norões J. Dietilcarbamazina no tratamento da filariose bancroftiana. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1997;30:229-40.
- Dreyer G, Norões J, Addiss D, SantosA, Medeiros Z, Figueredo-Silva J. Bancroftian filariasis in a paediatric population: an ultrasonographic study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93:633-6.
- Dreyer G, Norões J, Figueredo-Silva J, Piessens WF. Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis: a clinical perspective. *Parasitology Today.* 2000a;16: 544–8.
- Dreyer G, Norões J, Figueredo-Silva J. Elimination of lymphatic filariasis as a public health problem. New insights into the natural history and pathology of bancroftian filariasis:

- implications for clinical management and filariasis control programs. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000b; 94: 594–6.
- El Setouhy M, Ramzy RMR, Ahmed EA, Kandii M, Hussain O, Farid HA, Helmy H, Weil GJ. A randomized clinical trial comparing single-and multi-dose combination therapy with diethylcarbamazine and albendazole for treatment of bancroftiana filariasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;70:191-1.
- Figueredo-Silva J, Dreyer G. Bancroftian filariasis in children and adolescents: clinical–pathological observations in 22 cases from an endemic area *Ann Trop Med Parasitol.* 2005;99:1-11.
- Fox LM, Furness BW, Haser JK, Desire D, Brissau J-M, Milord M-D, Lafontant J, Lammie PJ, Beach MJ. Tolerance and efficacy of combined diethylcarbamazine and albendazole for treatment of *Wuchereria bancrofti* and intestinal helminth infections in haitian children. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:115-21.
- GINA - Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Publ 95-3659, 1-176, Washington : National Heart, Lung and Blood National Institutes of Health, 1995. Revised in 2002. Disponível em: <http://www.ginasthma.com>. Acesso: 03 out. 2005.
- Gopinath R, Hanna LE, Kwmaraswami V, Perumal V, Kavitha V, Vijayasekaran V, Nutman TB. Perturbations in eosinophil homeostasis following treatment of lymphatic filariasis. *Infect Immun.* 2000;68:93-9.
- Haarbrink M, Terhell AJ, Abadi GK, Mitsui Y, Yazdanbakhsh M. Inflammatory cytokines following diethylcarbamazine (DEC) treatment of different clinical groups in lymphatic filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1999;93:665-72.
- Hirohito K, Dolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophil. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Yunginger JW, Holgate ST, Busse WW, Simons FER, editors. *Middleton's Allergy Principles & Practice.* 6a. ed. Philadelphia (EUA) : Mosby; 2003. p. 305-32
- Horton J, Witt C, Ottesen EA, Lazdins JK, Addiss DG, Awadzi K, Beach MJ, Belizario VY, Dunyo SK, Espinel M, Gyapong JO, Hossain M, Ismail MM, Jayakody RL, Lammie PJ, Makunde W, Richard-Lenoble D, Selve B, Shenoy RK, Simonsen PE, Wamae CN, Weerasooriya MV. An analysis of the safety of the single dose, two drug

- regimens used in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitology*. 2000;121 (Suppl):147s-60.
- Ismail MM, Jayakody RL, Weil GJ, Nirmalan N, Jayasinghe KSA, Abeyewickrema W, Rezvi Sheriff MH, Rajaratnam HN, Amarasekera N, De Silva DCL, Michalski ML, Dissanaiké AS. Efficacy of single dose combinations of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1998;92: 94-7.
- Ismail MM, Jayakody RL, Weil GJ, Deepika F, De Silva MSG, De Silva GAC, Balasooriya WK. Long-term efficacy of single-dose combinations of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001;95:332-5.
- Kshirsagar NA, Gogtay NJ, Garg BS, Deshmukh PR, Rajgor DD, Kadam VS, Kirodian BG, Ingole NS, Mehendale AM, Fleckenstein L, Karbwang J, Lazdins-Helds JK. Safety, tolerability, efficacy and plasma concentrations of diethylcarbamazine in a field study in an area endemic for lymphatic filariasis in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004; 8:205-17.
- Lammie PJ, Reiss MD, Dimock KA, Streit TG, Robert, J.M, Eberhard ML. Longitudinal analysis of the development of filarial infection and antifilarial immunity in a cohort of haitian children. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;59: 217-21.
- Maizels RM, Allen JE, Yazdanbakhsh M. Immunology of lymphatic filariasis. In: Nutman TB, editor. *Lymphatic filariasis*. Londres: Imperial College Press; 2000. p 201-215.
- Mouliá-Pelat JP, Nguyen LN, Glaziou P, Chanteau S, Gay VM, Martin PM, Cartel JL. Safety trial of single-dose treatments with a combination of ivermectin and diethylcarbamazine in bancroftian filariasis. *Trop Med Parasitol*. 1993;44:79-82.
- Ottesen EA. Efficacy of diethylcarbamazine in eradicating infection with lymphatic-dwelling filarie in humans. *Rev Infect Dis*. 1985;7:341-56.
- Ottesen EA, Duke BO, Karam M, Behbehani K. Strategies and tools for the control/elimination of lymphatic filariasis. *Bull World Health Organ*. 1997;75: 491-503.

- Ottesen EA. Towards eliminating lymphatic filariasis. In: Nutmann, T. editor. Lymphatic Filariasis. Londres: Imperial College Press; 2000. p.201-15.
- Pani S, Reddy GS, Das L, Vanamail P, Hoti S, Ramesh J, Das PK. Tolerability and efficacy of single dose albendazole, diethylcarbamazine citrate (DEC) or co-administration of albendazole with DEC in clearance of *Wuchereria bancrofti* in asymptomatic volunteers in Pondicherry, South India: a hospital-based study. *Filaria J.* 2002;1: 1-11.
- Ramaiah KD, Das PK, Appavoo NC, Ramu K, Augustin DJ, Kumar KN and Chandrakala AV. A programme to eliminate lymphatic filariasis in Tamil Nadu state, India: compliance with annual single-dose DEC mass treatment and some related operational aspects. *Trop Med Int Health.* 2000; 5: 842-7.
- Seim AR., Dreyer G, Addiss D. Controlling morbidity and interrupting transmission: twin pillars of lymphatic filariasis elimination. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999; 32:325-8.
- Simonsen PE, Magesa SM, Duniyo SK, Malecela-Lazaro MN, Michael E. The effect of single dose ivermectin alone or in combination with albendazole on *Wuchereria bancrofti* infection in primary school children in Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98:462-72.
- Solé D. Vanna AT, Yamada E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) written questionnaire : Validation of the asthma component among brazilian children. *Invest Allergol Clin Immunol.* 1998;8:376-82.
- Stolk WA, Subramanian S, Van Oortmarssen GJ, Das PK, Habbema JDF. Prospects for elimination of bancroftian filariasis by mass drug treatment in Pondicherry, India: a simulation study. *J Infect Dis.* 2003; 188: 1371-81.
- Supali T, Ismid IS, Ruckert P, Fischer P. Treatment of *Brugia timori* and *Wuchereria bancrofti* infections in Indonesia using DEC or a combination of DEC and albendazole: adverse reactions and short-term effects on microfilariae. *Trop Med Int Health.* 2002;7:894-901.
- Vanamail P, Ramaiah KD, Subramanian S, Pani SP, Yuvaraj J and Das PK. Pattern of community compliance with spaced, single-dose, mass administrations of

diethylcarbamazine or ivermectin, for the elimination of lymphatic filariasis from rural areas of southern India. *Ann Trop Med Parasitol.* 2005; 99: 237-42.

Witt C, Ottesen EA. Lymphatic filariasis: an infection of childhood. *Trop Med Int Health.* 2001;6:582-606.

World Health Organization. Fiftieth World Health Assembly. Resolution 50.29. 1997.

World Health Organization. Tropical Disease Research. Fifteenth Programme Report. Lymphatic Filariasis: Priority setting for research needs. Disponível em <<http://www.who.int/tdr/research/progress9900/information/guidelines-filariasis.htm>>. Acesso: 13 mar. 2005.

Zagaria N, Savioli L. Elimination of lymphatic filariasis: a public-health challenge *Ann Trop Med Parasitol.* 2002;96(suppl):3s-13.

## 9. Artigo 3

**EVOLUÇÃO DA DENSIDADE DA MICROFILAREMIA (*W. Bancrofti*) EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES TRATADOS COM DOSE ÚNICA DE DIETILCARBAMAZINA ISOLADA OU EM ASSOCIAÇÃO COM ALBENDAZOL, DURANTE UM ANO APÓS O TRATAMENTO.**

José Ângelo Rizzo<sup>1,2</sup>, Cecília Belo<sup>2</sup>, José Natal Figueiroa<sup>3</sup>, Renato Lins<sup>4</sup>, Gerusa Dreyer<sup>4,5</sup>

1. Departamento de Medicina Clínica. Universidade Federal de Pernambuco – Brasil.
2. Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia Clínica. Universidade Federal de Pernambuco.
3. Professor de Bioestatística do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife – PE.
4. Núcleo de Ensino, Pesquisa e Assistência em Filariose – NEPAF; Centro de Ciências da Saúde, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco.
5. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – Fiocruz, Recife-PE.

Palavras chave: Filariose, Tratamento em Crianças, Dietilcarbamazina, Albendazol, Dose única, Microfilaremia.

## Resumo

Em áreas endêmicas para filariose, a OMS recomenda, para interromper a transmissão da infecção, o tratamento com dose única com Dietilcarbamazina (DEC) associada a Albendazol (ALB) em massa, por 4 a 6 anos. O objetivo deste trabalho é descrever o comportamento da microfilaremia em crianças e adolescentes infectados pela *W. bancrofti* incluídos em um protocolo de avaliação de eficácia de tratamento, comparando seu comportamento ao longo de um ano (5 avaliações) em pacientes com diferentes níveis de microfilaremia basal. Este é um estudo aberto, de base hospitalar, randomizado, controlado, com avaliação cega do desfecho em dois grupos paralelos de 41 indivíduos microfilarêmicos (9 a 19 anos de idade) tratados com dose única isolada de DEC (6mg/kg) ou combinada com ALB (400mg), na área endêmica do Grande Recife – Brasil. A microfilaremia caiu abruptamente na primeira avaliação, 15 horas após a medicação, e depois, de forma mais lenta até 270 dias após o tratamento, estabilizando-se aos 360 dias, sem diferenças entre os dois grupos. A prevalência caiu significativamente a partir dos 180 dias até os 360 dias, de forma semelhante entre os tratamentos. Diferenças de comportamento nestes dois parâmetros foram observadas ao comparar os pacientes com diferentes níveis basais de microfilaremia, independentemente do esquema de tratamento. Aos 360 dias 85% dos pacientes com microfilaremia basal menor que 100 microfílarias/ml (mf/ml) estavam amicrofilarêmicos, enquanto que isto foi observado em 56% daqueles com níveis entre 101 e 1 000 mf/ml e apenas 7% daqueles com mais de 1 000 mf/ml ( $p < 0,001$ ). Em conclusão, a resposta ao tratamento depende dos níveis basais de microfilaremia, o que deve ser considerado no planejamento das campanhas regionais de tratamento em massa e ao comparar sua eficácia em indivíduos infectados pela *W. bancrofti*.

## Abstract

In filariasis-endemic areas, one of the recommended strategies by WHO to interrupt transmission is annual single-dose mass treatment with diethylcarbamazine (DEC) co-administered with albendazole (ALB) for 4 to 6 years. The objective of our work is to describe and analyze the one year microfilaremia behavior in *W. bancrofti* infected children and adolescents included in a treatment efficacy evaluation protocol, comparing the groups by treatment and basal microfilaremia levels. This is an open, hospital based, randomized, controlled trial with blind outcome evaluation in two parallel groups of 41 microfilaremic individuals (9-19 years old), comparing the effect of single-dose DEC (6mg/kg) alone or combined with ALB (400mg) on microfilaremia prevalence and density by night blood filtration, for one year after treatment (5 evaluations) in the endemic area of Greater Recife – Brazil. In both groups microfilaremia fell abruptly 15hs after medication ingestion and then more gradually up to 270 days and stabilizing by 360 days. The prevalence started to fall significantly 180 days after treatment until the final observation, at 360 days. There was no difference between treatments. Differences were observed when patients with different basal microfilaremia levels were compared. At 360 days 85% of patients with basal microfilaria (mf) blood count less than 100/ml were amicrofilaremic in comparison to 56% of those with basal levels between 101 and 1 000 mf/ml and only 7% in those with more than 1 000mf/ml ( $p < 0,001$ ). In conclusion, microfilaremia dynamics behave differently according to basal microfilaremia levels. It is important to consider this fact in planning regional mass treatment and when comparing their efficacy in *W. bancrofti* infected individuals.

## 1. Introdução

Em 1997 a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou o “Global Program to Eliminate Lymphatic Filariasis – GPELF” (programa global para a eliminação da filariose linfática), com o objetivo de eliminar esta doença como um problema de saúde pública (WHO, 1997). Nas áreas endêmicas fora da zona da África subsaariana, a estratégia recomendada pela OMS para interromper a transmissão do parasita é o tratamento em massa e em dose única da dietilcarbamazina (DEC), 6mg/kg, associada ao Albendazol (ALB), 400mg (Ottesen e cols., 1997).

A lógica da estratégia adotada pelo GPELF baseia-se no fato de que a *Wuchereria bancrofti* parasita exclusivamente o homem e que a redução dos níveis sanguíneos das microfilárias abaixo de um nível crítico nas populações infectadas durante 5 ou 6 anos - o tempo presumido de vida reprodutiva dos vermes adultos - seria capaz de interromper a transmissão por torná-las indisponíveis ao vetor hematófago (Ottesen e cols., 2000), eventualmente resultando em sua eliminação.

A eficácia dos esquemas de tratamento propostos ainda não está estabelecida claramente. Um dos fatores que interferem na resposta satisfatória para os objetivos da OMS, com o desaparecimento das microfilárias circulantes, é o nível basal de microfilaremia antes do tratamento. Já descrito em 1959 (Jordan e cols., 1959), este fato é reconhecido por vários outros autores (Sethumadhavan e cols., 1978; Chlebowsky e Zielke, 1980; Venkatanarayana e cols. 1983; Eberhard e cols, 1988; Moulia-Pelat et al. 1995;

Simonsen et al. 1995; Simonsen 2004) embora Andrade (Andrade e cols.,1995) não tenha observado esta relação em pacientes tratados com DEC em Recife.

Aparentemente os vários estudos de revisão comparando os diversos tratamentos propostos (Gyapong e cols., 2005; Tisch e cols., 2005; Critchley e cols., 2005) não têm levado este fato em consideração quando confrontam os dados dos vários autores, o que, muitas vezes gera alguma perplexidade com os resultados discordantes encontrados, com percentagens de pacientes que se tornam amicrofilarêmicos um ano após o tratamento variando desde 15% a 95%.

De um modo geral, os trabalhos publicados na literatura descrevem com poucos detalhes a dinâmica do comportamento da microfilaremia em resposta ao tratamento, especialmente em crianças e adolescentes tratados com a associação DEC + ALB. Uma análise mais detalhada poderá ajudar a compreender melhor a relação entre a microfilaremia basal e a resposta ao tratamento, identificando grupos que necessitem de uma estratégia diferenciada, e a sugerir estratégias alternativas àquelas atualmente recomendadas pela OMS para estes indivíduos.

O objetivo do presente trabalho é descrever o comportamento da microfilaremia em crianças e adolescentes infectados pela *Wuchereria bancrofti* incluídos em um protocolo de avaliação de eficácia, tratados com dose única de DEC ou DEC associado ao ALB durante um ano de observação e comparar seu comportamento nos dois grupos de tratamento e em pacientes com diferentes níveis de microfilaremia basal.

## **2. Material e métodos**

### **2.1 Ética**

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco e o termo de consentimento pós-informado assinado pelos pais ou tutores e pelos adolescentes maiores de 16 anos. Os pacientes foram reembolsados pelas despesas de transporte.

### **2.2 desenho do estudo e desfechos**

Este foi um estudo aberto, de base hospitalar, randomizado, controlado, com avaliação cega do desfecho, em grupos paralelos estratificados de crianças e adolescentes microfilarêmicos, para comparar o efeito da dose única de DEC 6mg/kg isolada ou em combinação com ALB (400mg) na prevalência e densidade da microfilaremia 15 horas, 90, 180, 270 e 360 dias após o tratamento.

### **2.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídas crianças e adolescentes (9 a 19 anos de idade) com microfilaremia detectada pela técnica do exame de gota espessa de sangue capilar, identificados e encaminhados pelo programa de controle da filariose da Prefeitura Municipal do Jaboatão dos Guararapes, na área metropolitana do Grande Recife - Nordeste brasileiro. Os pacientes foram excluídos em caso de : 1) história de tratamento prévio para filariose com DEC ou Ivermectina, 2) tratamento anti-helmíntico nos últimos seis meses, 3) história de asma

grave, convulsão, doenças cardiovasculares, hepáticas ou renais, ou outra condição que contra-indicasse o estudo, 4) alterações radiológicas de tórax, 5) Espirometria com CVF e/ou VEF1 inferiores a 60% do previsto, 6) uma negativa da adolescente já com a menarca de realizar teste de gravidez ou teste positivo pela da dosagem do beta-HCG no sangue, 7) história pessoal ou dos pais/responsáveis de uso de drogas ou de álcool, ou 8) previsão de mudança domiciliar.

#### **2.4 Tamanho da amostra, estratificação e randomização**

Para a estimativa do tamanho da amostra nós consideramos a experiência prévia de 40% de negatização da microfilaremia em pacientes um ano após o tratamento com dose única de DEC (6mg/kg) (Andrade e cols., 1995) e os estudos de Ismail e cols. (1998) e Bockarie e cols. (1998), que mostraram ser razoável a expectativa de 70% dos indivíduos tratados pós o mesmo período com a combinação DEC + Ivermectina ou ALB ou ALB + Ivermectina tornarem-se amicrofilarêmicos. Para alcançarmos um poder discriminatório de 80% e um erro alfa de 5% para detectar uma diferença de 30% entre os grupos de tratamento, estimamos ser necessário alocar 42 indivíduos em cada grupo.

Os pacientes foram arbitrariamente estratificados na fase pré-tratamento em quatro grupos de acordo com a densidade das microfilárias (mf) no sangue filtrado: 1 a 100, 101 a 250, 251 a 1000 e > 1000 mf/ml (denominados A, B, C e D, respectivamente). A designação para o tratamento foi feita por pessoa não envolvida no estudo, por randomização simples, utilizando tabela de números aleatórios. O mascaramento foi alcançado uma vez que não era possível ao técnico responsável pela medida de microfilaremia detectar o grupo de tratamento do paciente.

## 2.5 Procedimentos do estudo e medidas de desfecho

Todos os indivíduos encaminhados foram submetidos a uma avaliação inicial com anamnese e exame físico completos, avaliação dos critérios de exclusão, resposta ao questionário ISAAC traduzido e validado para o Brasil (Solé e cols., 1998) para diagnóstico de asma, consulta com assistente social, espirometria e coleta de sangue para dosagem do Beta-HCG no NEPAF (Núcleo de Ensino, Pesquisa e Atendimento em Filariose) e Ambulatório de Pediatria do hospital das Clínicas da UFPE. Em seguida foi agendada uma visita domiciliar noturna, para coleta basal de sangue venoso para medida de microfilaremia.

Os pacientes foram internados por 5 dias na enfermaria de pediatria (para a avaliação de eventos adversos) e receberam a medicação de forma supervisionada entre 08h30min e 09h30min, no primeiro dia. As doses de DEC (Farmanguinhos/Fiocruz – Brasil) foram calculadas em 6mg/kg para a DEC – arredondadas para o limite superior de 25mg (meio comprimido)- associadas ou não a 400mg (dose fixa) de ALB - Zentel® comprimidos mastigáveis GlaxoSmithKline do Brasil – adquirida em farmácia comum. As medidas de densidade de microfilaremia foram realizadas em 1ml de sangue venoso colhido entre 23h e 1h, através da filtração em membrana de policarbonato com diâmetro de poros de 3µm (Nuclepore ® Pleasaton, Califórnia, USA), de acordo com técnica padronizada (Dennis e Kean, 1971) e coradas pelo método de Giemsa antes e repetidas 15 horas, 90, 180, 270 e 360 dias após o tratamento. Caso fosse negativa, uma alíquota suplementar de 4ml de sangue foi filtrada.

## 2.6 Análise estatística

Dados descritivos foram comparados através do teste t de Student para amostras não pareadas, teste do qui-quadrado ou exato de Fisher. Os níveis de microfilaremia foram comparados através do teste t utilizando os valores transformados logaritmicamente e expressos como média geométrica (utilizando a média de William para acomodar valores iguais a zero, adicionando 1 aos valores antes de calcular a média geométrica e subtraindo 1 após a transformação antilogarítmica). Esta transformação se faz necessária devido à assimetria da curva de distribuição da microfilaremia na população, que se ajusta à curva de distribuição normal com esta transformação. A comparação entre as densidades da microfilaremia nos diferentes estratos aos 360 dias foi realizada por meio da análise de variância para medidas repetidas utilizando os valores transformados logaritmicamente, a prevalência entre os grupos de tratamento com o teste do qui-quadrado e entre os estratos utilizando o teste exato de Fisher.

Foi ajustado um modelo de regressão logística para estimar a probabilidade de um paciente com nível inicial de microfilaremia conhecido tornar-se amicrofilarêmico 360 dias após o tratamento. A bondade de ajuste do modelo foi avaliada através do teste de Hosmer-Lebeshov.

### 3. Resultados

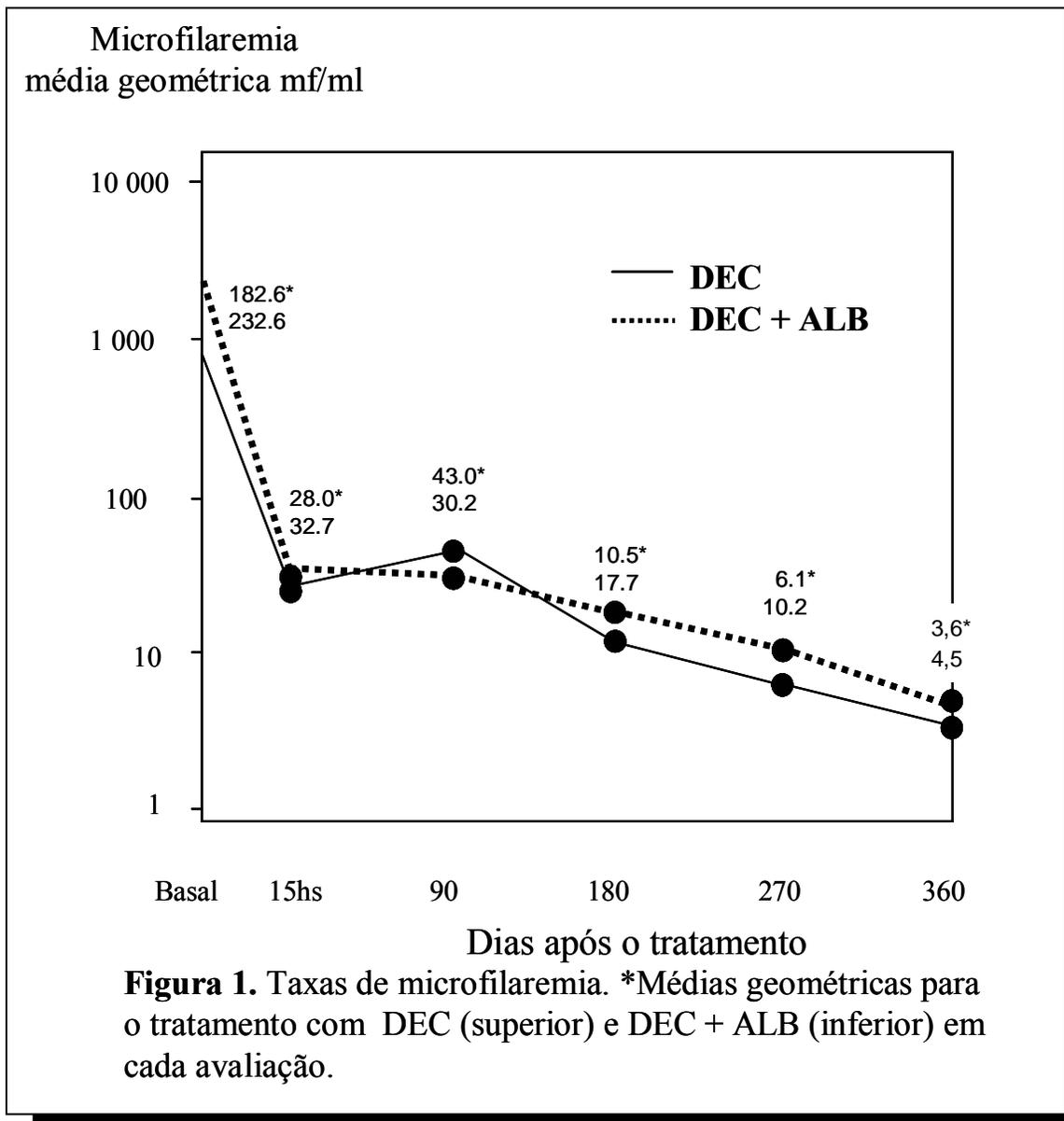
Foram incluídos 84 pacientes microfilarêmicos com idade entre 9 e 19 anos (mediana 16 anos) em ambos os grupos, com níveis de microfilaremia entre 5 e 4890 mf/ml de sangue (mediana 195 mf/ml), entre junho e dezembro de 2003. Foram alocados 43 pacientes para o grupo de tratamento com DEC e 41 pacientes para o grupo com DEC + ALB. Na tabela 1 estão expostos os dados gerais e, como pode ser observado, não houve diferenças nas variáveis entre os grupos.

No grupo de tratamento com DEC, 41 dos 43 pacientes completaram o período de observação de 360 dias. Dois pacientes (com microfilaremia basal de 5 e 222mf/ml) tomaram a medicação mas decidiram interromper a participação; um teve apenas a primeira medida de microfilaremia 15 horas após a medicação e a outra a do 180º dia. No grupo DEC + ALB não houve perdas.

**Tabela 1** Dados gerais dos pacientes

	Grupos de tratamento		
	DEC	DEC/ALB	p
<b>No Total de pacientes</b>	43	41	
<b>Idade</b>			
Média ( $\pm$ dp)	14,5 (3)	15,6 (2,4)	> 0,05
Mediana	16	16	
Limites	(9 – 19)	(10 – 19)	
<b>Sexo (M/F)</b>	22/23/20	27/14	> 0,05
<b>Microfilaremia</b> (/ml de sangue)			> 0,05
Média geométrica	182,3	232,6	
Mediana	203	166	
Limites	(5 – 3 772)	(7 – 4 890)	
<b>Nº de pacientes por estrato de microfilaremia</b>			
> 1 ≤ 100 (A)	14	13	>0,05
> 101 ≤ 250 (B)	14	12	
> 250 ≤ 1000 (C)	8	8	
>1000 (D)	7	8	

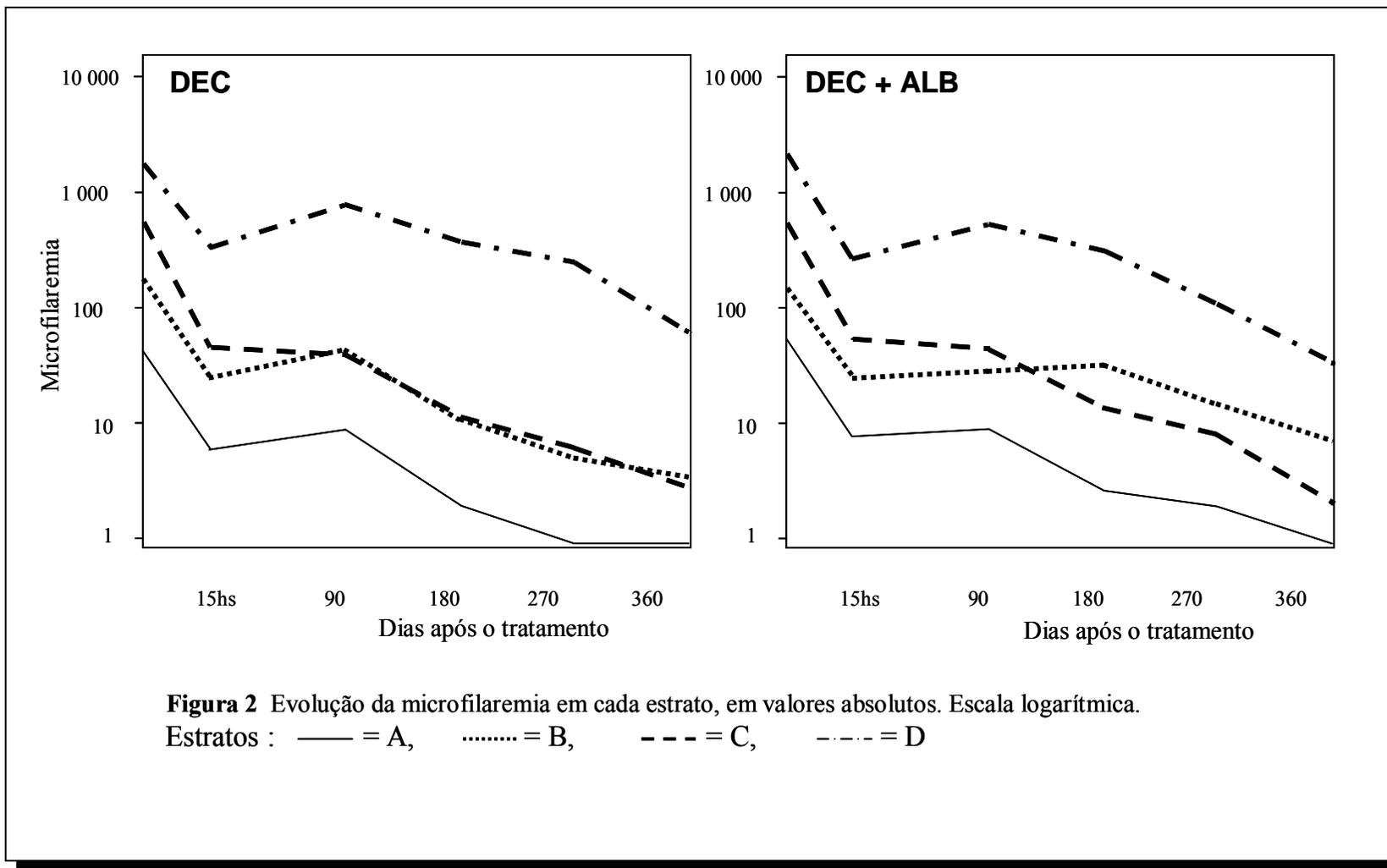
Não houve diferença na densidade de microfilaremia entre os grupos de tratamento em nenhum momento de comparação. Em ambos os grupos, houve diferenças estatisticamente significativas dentro do mesmo grupo, quando comparados os momentos de avaliação, até a medida do 270º dia, em seguida a redução foi menos acentuada e estatisticamente não significativa comparando este ponto e a avaliação final aos 360 dias (Figura 1).



Na figura 2 e na tabela 2 estão expostas as densidades de microfilaremia em cada estrato dos dois grupos. Como se verifica, há uma redução acentuada logo nas primeiras horas após a ingestão da medicação e depois esta redução é mais gradual, embora persistente e proporcional à microfilaremia basal. Na figura 3 esta redução está exposta

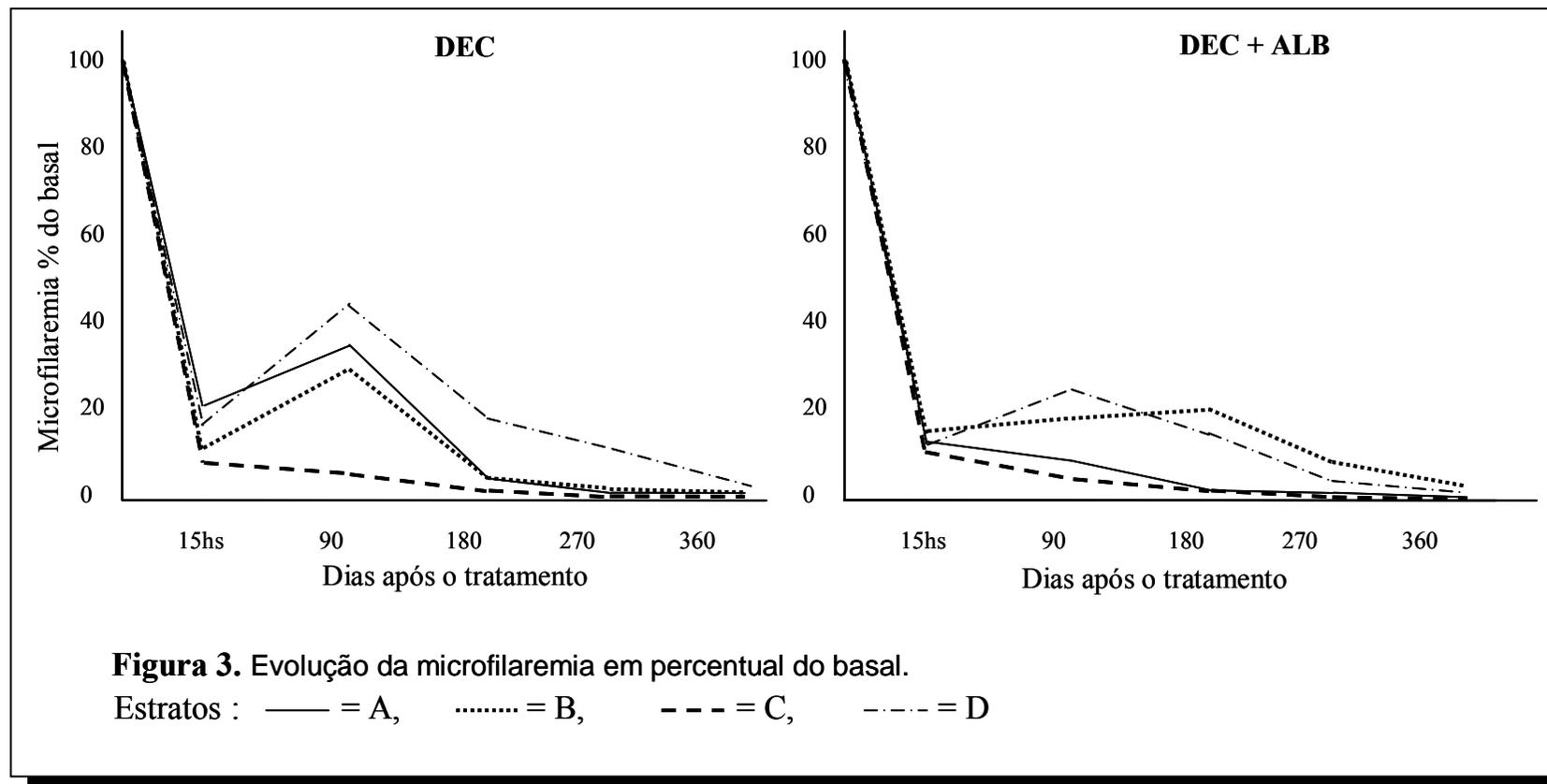
como percentual do valor basal, o que torna bem menos evidente as diferenças observadas na figura 2.

O resultado do teste ANOVA indica que, após o tratamento, os grupos mostraram-se heterogêneos quanto aos níveis de microfilaremia ( $p = 0,002$  para os pacientes tratados com DEC;  $p = 0,003$  para os pacientes tratados com DEC + ALB). O teste de comparações múltiplas com correção de Bonferroni mostra que entre os pacientes tratados com DEC, os grupos que apresentaram diferenças significantes foram: A e D ( $p = 0,001$ ); B e D ( $p = 0,015$ ); C e D ( $p = 0,040$ ). Entre os pacientes tratados com DEC + ALB, os grupos que apresentaram diferenças significantes foram: A e D ( $p = 0,002$ ); C e D ( $p = 0,044$ ).

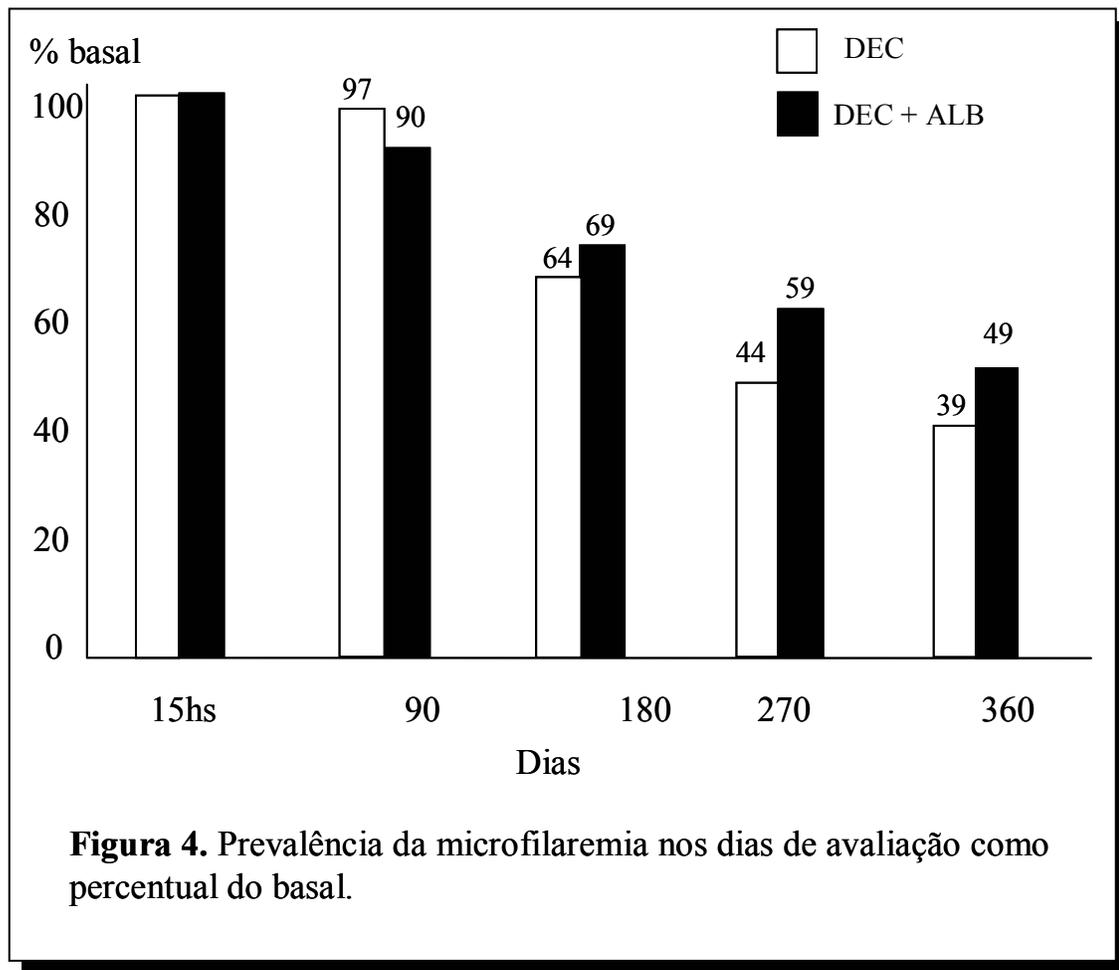


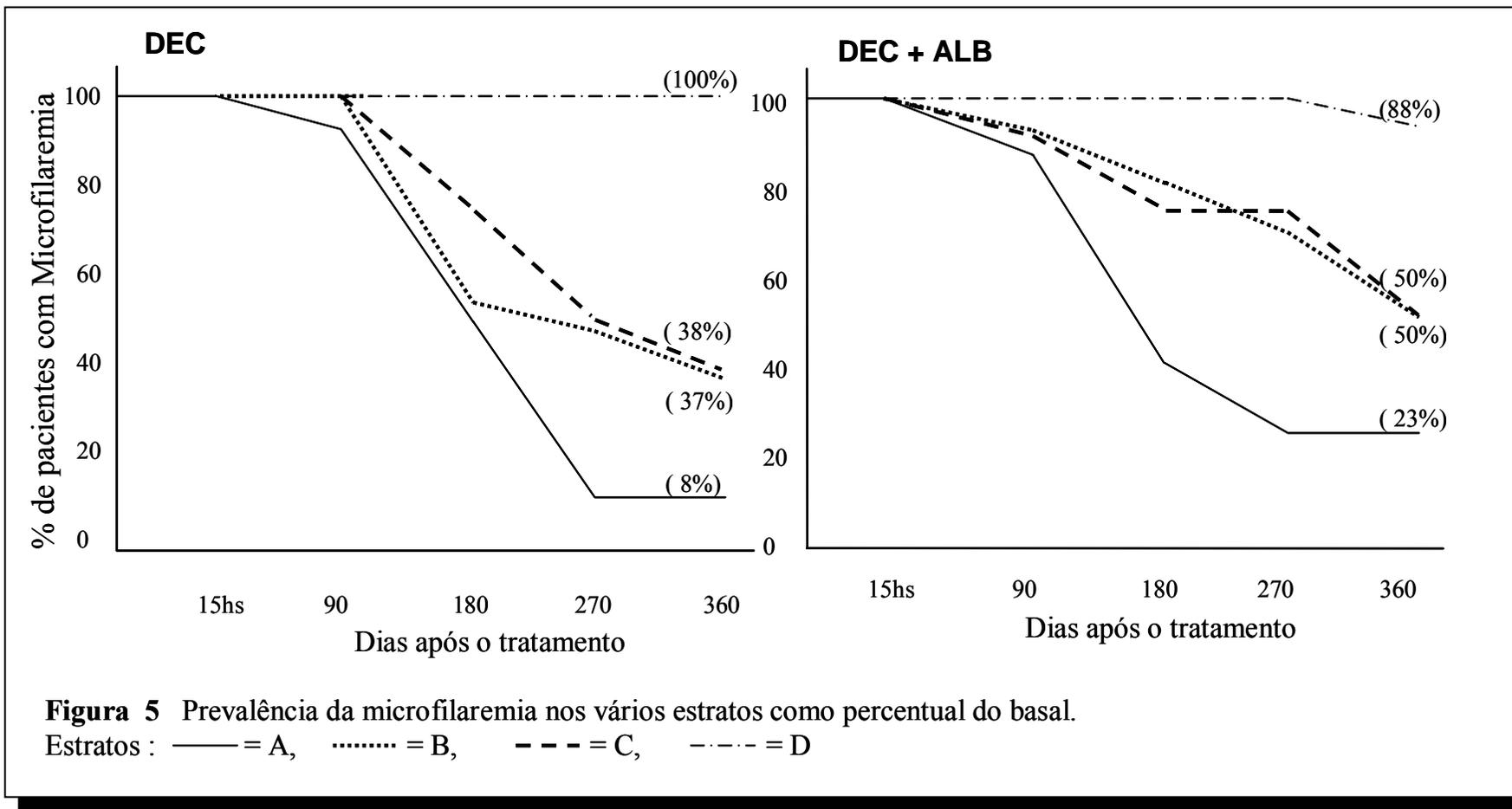
**Tabela 2.** Evolução da microfilaremia por grupo de tratamento e por estrato nos vários momentos de coleta.

		MEDICAÇÃO											
		DEC						DEC + ALB					
Coleta Estratos		Dias						Dias					
		Pré	15hs	90	180	270	360	Pré	15hs	90	180	270	360
A		30,2	6,3	9,5	1,6	0,5	0,6	52	7,5	8,8	2,7	1,9	0,5
B		181	24,5	43,6	10,1	5,4	2,6	157	24	28	32	15	7
C		549	43	39	13	6	2,8	516	57	33	14	8	2
D		1949	316	794	370	248	60	2094	274	533	306	111	36,6



Nos dois grupos de tratamento a proporção de microfilarêmicos diminuiu de forma constante até a avaliação final, sem diferenças entre eles em nenhum momento de avaliação (Figura 4). Na figura 5 esta proporção é exposta de acordo com o estrato de microfilaremia basal para cada grupo de tratamento. Como se observa, apesar de haver uma queda abrupta dos níveis de microfilaremia já às 15 horas após a medicação (figura 2), esta só começa a desaparecer em alguns pacientes a partir no 90º dia. É de se notar que nos estratos D de ambos os grupos os pacientes se mantêm microfilarêmicos em todos exceto em um, ao longo do período de observação.





Comparando a prevalência entre os estratos do mesmo tratamento, observou-se diferença significativa entre os estratos A e D a partir do 180º dia ( $p < 0,001$  aos 360 dias). Não houve diferenças, em nenhum momento, entre as prevalências observadas entre os grupos extremos (A e D) e os grupos intermediários (B e C). Na tabela 3 estão as comparações no 360º dia.

**Tabela 3.** Comparação entre as proporções de pacientes microfilarêmicos 360 dias após o tratamento por esquema de tratamento e a microfilaremia basal.

Estratos (densidade basal, mf/ml)	Tratamento		p entre tratamentos
	DEC	DEC + ALB	
A 1 a 100	8% (1/13) a	23% (3/13) A	> 0,05
B 101 a 250	38% (5/13) ab	50% (6/12) AB	> 0,05
C 251 a 1000	37% (3/8) ab	50% (4/8) AB	> 0,05
D > 1000	100% (7/7) b	88% (7/8) B	> 0,05

Para a comparação entre estratos, pares com a mesma combinação de letras não apresentam diferenças estatisticamente significante a nível de 5%. (Fisher)

O figura 6 mostra a variação da probabilidade estimada de um paciente tornar-se amicrofilarêmico 1 ano após o tratamento de acordo com o nível basal de microfilaremia, independentemente do tipo de tratamento. As probabilidades estimadas foram obtidas a através do seguinte modelo de regressão logística:

$$\pi_C = \frac{\text{Exp}(1,239 - 0,0023 \times C)}{1 + \text{Exp}(1,239 - 0,0023 \times C)}$$

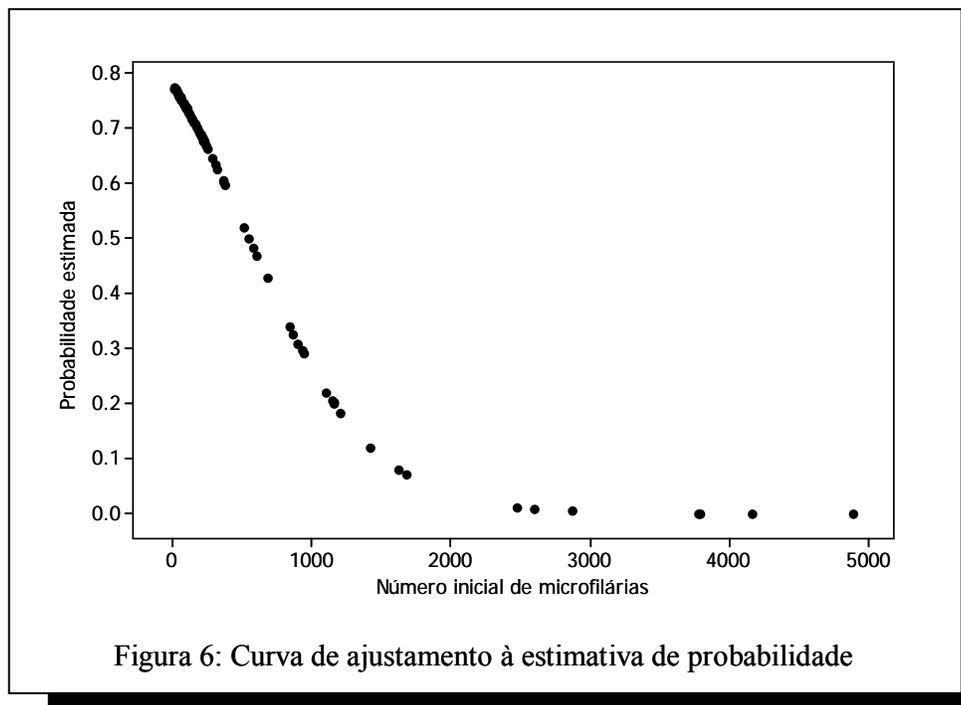
Onde :

C = nível inicial de microfilaremia estimada;

$\pi_C$  = probabilidade estimada de um paciente com nível "C" de microfilaremia tornar-se amicrofilarêmico 1 ano após o tratamento;

(Teste de Hosmer-Lebeshow : p = 0,756)

De acordo com este modelo e para este grupo, um paciente com microfilaremia basal de 50mf/ml de sangue filtrado teria uma probabilidade de 75% de estar amicrofilarêmico um ano após a medicação.



#### 4. Discussão

A DEC é utilizada desde 1947 para o tratamento da filariose bancroftiana. Há pouco mais de dez anos a Ivermectina e o Albendazol também foram incorporados ao arsenal terapêutico para o tratamento desta helmintíase. Apesar de amplamente utilizados, pouco se sabe a respeito do seu mecanismo de ação. Todas as três drogas são capazes de reduzir mais ou menos eficazmente, de forma prolongada, os níveis de microfilaremia. Acredita-se que tenham ação tanto nestas formas larvária quanto inibindo, de alguma forma, a capacidade produtiva das fêmeas. Sua ação sobre os vermes adultos é menos uniforme. A Ivermectina não tem qualquer ação sobre este estágio do parasito, a DEC é eficaz em eliminar aproximadamente 50% (Norões e cols., 1997) e o Albendazol tem uma ação menos bem definida, aparentemente dependente da dose e do tempo de uso (Jayakody e cols., 1993; El Setouhy e cols., 2004; Dreyer e cols; 2006).

Na literatura há razoável evidência de que os esquemas de tratamento que associam a DEC à Ivermectina são mais eficazes que as drogas isoladas, quando administradas em dose única. Por outro lado, ainda não está esclarecido o papel do Albendazol no esquema proposto pela OMS para eliminação da filariose bancroftiana e, na literatura, as evidências sugerem que não há nenhum efeito benéfico quando esta droga é adicionada seja à DEC seja à Ivermectina, tanto em ensaios clínicos controlados quanto em estudos populacionais (Tisch et al 2005, Critchley, 2005).

Várias são as fontes de vieses quando comparações são feitas entre os trabalhos publicados sobre a eficácia destas drogas e sua combinação. Nos estudos populacionais a prevalência de microfilaremia, a adesão ao tratamento e as perdas de acompanhamento ocupam lugar de destaque. Nos ensaios clínicos a forma de medir a microfilaremia (gota

espessa – 20, 40 ou 60 µl, filtração – 1ml, 5ml) (Dreyer e cols., 1996) e sua densidade basal são também fatores sabidamente capazes de influenciar na medida de desfecho do sucesso.

Apesar de ser amplamente reconhecido que pacientes com níveis mais baixos de microfilaremia tem uma maior probabilidade de tornar-se amicrofilarêmicos um ano após tratamento (Sethumadhavan e cols., 1978; Chlebowsky e Zielke, 1980; Venkatanarayana e cols., 1983; Eberhard e cols., 1988; Moulia-Pelat e cols., 1995; Simonsen e cols., 1995; Simonsen e cols., 2004 ; Ramaiah e cols., 2002 e El Setouhy e cols., 2004), isto é pouco valorizado nos trabalhos que tentam revisar de forma sistemática o assunto (Gyapong e cols., 2005 ; Tisch e cols., 2005; Critchley e cols., 2005). Por outro lado, esta relação não foi observada em população adulta do Recife (Andrade e cols, 1995).

Dos autores que pesquisaram a eficácia da associação DEC + ALB no tratamento da infecção filarial, apenas Ismail e cols. (1998; 2001) relatam este fato. Pani e cols. (2002), Rajendran e cols.(2004), Kshirsagar e cols. (2004), El Setouhy e cols. (2004), e Fox e cols. (2005) não atentam para esta associação e os dados divulgados não permitem uma apreciação deste aspecto. Levando os níveis de microfilaremia basal em consideração, fica mais fácil compreender as diferenças entre os nossos resultados e aqueles observados por Ismail e cols. (1998; 2001). Estes autores observaram uma prevalência de amicrofilarêmicos nos dois trabalhos de 27% e 7% um ano após tratamento com DEC + ALB, enquanto a nossa foi de 51% na média dos grupos. Entretanto, quando comparamos com nossos grupos com níveis semelhantes de microfilaremia basal, esta diferença torna-se menos evidente.

Nossos resultados mostraram ser precoce uma avaliação do efeito dos medicamentos seis meses após a administração das drogas, como fez Fox e cols, (2005) - levando-os a concluir pela maior eficácia da combinação DEC + ALB sobre a DEC isoladamente - pois,

como também evidenciado por outros (Simonsen e cols, 2004; El Setouhy e cols., 2004), tanto os níveis de microfilaremia quanto sua prevalência continuam decrescendo até os 270 e, mesmo, até os 360 dias, como observado também neste trabalho.

Nossa impressão é de que existem três grupos de comportamento distinto de resposta ao tratamento no tocante aos níveis basais de microfilaremia: os grupos de maior e menor microfilaremia basal (A: 1 a 100 e D: > 1000mf/ml) e os dois grupos intermediários (B: 101 a 250 e C: 251 a 1000mf/ml) que teriam comportamento semelhante. As diferenças entre os estratos extremos e os intermediários (especialmente no tocante à prevalência da microfilaremia) não foram estatisticamente significantes muito provavelmente devido ao número insuficiente de indivíduos em cada grupo. Apesar disto, a análise de regressão logística mostrou claramente esta tendência, sem diferenças entre os tratamentos, quando o nível de microfilaremia foi analisado como uma variável contínua com um ajustamento bastante satisfatório ( $p= 0,756$ ; figura 6), permitindo inclusive uma equação de regressão para a probabilidade de um paciente tornar-se amicrofilarêmico a partir do nível basal de microfilaremia.

De acordo com Eberhard e cols. (1988; 1991), alguns pacientes não respondem ao tratamento com DEC e, mesmo depois de retratamento por até três ciclos adicionais, apesar de ter sido descartada a hipótese de baixos níveis séricos da droga, sugerindo resistência do parasito. Nós observamos ausência total de resposta em 4 pacientes, dois em cada grupo de tratamento. Três deles foram retratados após 1 ano do primeiro tratamento com a mesma medicação e mesma dose. Dois tornaram-se amicrofilarêmicos e um teve sua microfilaremia reduzida de 534 para 88mf/ml, todos em um intervalo entre 140 a 290 dias do segundo tratamento. A quarta paciente estava grávida após o término do primeiro tratamento e vem sendo acompanhada para retratamento após dar à luz (dados não

apresentados). Estamos acompanhando muitos dos nossos pacientes por mais 360 dias, aqueles amicrofilarêmicos ao fim do primeiro ano sem tratamento e aqueles microfilarêmicos, repetindo a medicação. Os resultados do período de observação de 24 meses serão publicados oportunamente, mas os dados preliminares estão de acordo com aqueles publicados por Eberhard e cols. (1991) e El Setouhy e cols. (2004), sugerindo a necessidade de utilizar esquemas alternativos em alguns pacientes, como o usado por este último autor (ALB 400mg + DEC 6mg/kg por sete dias) ou aquele proposto por Jayakody e cols. (1993), que empregou 400mg de ALB duas vezes ao dia durante 21 dias, o que, claramente não é viável ao nível de tratamento de massa.

Em conclusão, nossos resultados mostram que crianças e adolescentes infectados pela *Wuchereria bancrofti* tratados com dose única de DEC ou sua associação com ALB apresentam resposta variável, seja nos níveis de microfilaremia seja na sua prevalência, um ano após tratamento, que depende dos níveis basais de microfilárias circulantes. Podemos dividir estes pacientes em três grupos, segundo a microfilaremia basal em 1 ml de sangue filtrado: baixa microfilaremia (1 a 100mf/ml); intermediária ( $>100 \leq 1\ 000$ mf/ml) e alta ( $> 1\ 000$ mf/ml). Ausência de microfilárias foi observada aos 360 dias em quase todos os pacientes do grupo de baixa filaremia basal (85%), enquanto que o contrário ocorreu com o grupo de elevada microfilaremia. O grupo intermediário teve, correspondentemente, o que poderemos chamar também de uma resposta intermediária. Este fato deve ser levado em consideração em revisões que visam comparar os efeitos dos tratamentos e, em nível de tratamento de massa, sugere que uma estratégia diferente pode ser avaliada para tratar comunidades com altos níveis de microfilaremia, talvez utilizando o tratamento semestral inicialmente (Simonsen e cols., 2004) e, ao contrário, naquelas com baixos níveis, ou mesmo após alguns ciclos de tratamento, fazê-lo a cada dois anos.

## 5. Bibliografia

- Andrade L, Medeiros Z, Pires ML, Pimentel A, Figueiredo-Silva J, Coutinho A, Dreyer G.. Comparative efficacy of three different diethylcarbamazine regimens in lymphatic filariasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1995;89: 319-21.
- Bockarie MJ, Alexander NDE, Hyun P, Dimber Z, Bockarie F, Ibam E, Alpers MP, Kazura JW. Randomised community-based trial of annual single-dose diethylcarbamazine with or without ivermectin against *Wuchereria bancrofti* infection in human beings and mosquitoes. *Lancet.* 1998;351:162-8.
- Chlebowski HO, Zielke E. Studies on bancroftian filariasis in Liberia, West Africa. III. Efficacy of repeated treatment with diethylcarbamazine and vector control on the microfilarial reservoir in rural populations. *Tropenmedizin und Parasitologie.* 1908;31:181-93.
- Critchley J; International Filariasis Review Group (Critchley J, Addiss D, Gamble C, Garner P, Gelband H, Ejere H). Albendazole for lymphatic filariasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD003753.
- Dreyer G, Pimentel A, Medeiros Z, Béliz F, Moura I, Coutinho A, Andrade LD, Rocha A, Silva LM, Piessens W. Studies on the periodicity and intravascular distribution of *Wuchereria bancrofti* microfilariae in paired samples of capillary and venous blood from Recife, Brazil. *Trop Med Int Health.* 1996;1: 264-72.
- Dreyer G, Adiss D, Williamson J, Norões J. Efficacy of Co-Administered Diethylcarbamazine and Albendazole Against Adult *Wuchereria bancrofti*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 (No prelo)
- Dennis DT, Kean BH. Isolation of microfilariae: report of a new method. *J Parasitol.* 1971;57: 1146-7.
- Eberhard ML, Lammie P, Dickinson CM, Roberts JM. Evidence of nonsusceptibility to diethylcarbamazine in *Wuchereria bancrofti*. *J Infect Dis.* 1991;163:1157-60.
- Eberhard ML, Lowrie RC, Lammie P. Persistence of microfilaremia in bancroftian filariasis after diethylcarbamazine citrate. *Trop Med Parasitol.* 1988;39:128-30.

- El Setouhy M, Ramzy RMR, Ahmed EA, Kandii M, Hussain O, Farid HA, Helmy H, Weil GJ. A randomized clinical trial comparing single-and multi-dose combination therapy with diethylcarbamazine and albendazole for treatment of bancroftiana filariasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 70: 191- 6.
- Fox LM, Furness BW, Haser JK, Desire D, Brissau J-M, Milord M-D, Lafontant J, Lammie PJ, Beach MJ. Tolerance and efficacy of combined diethylcarbamazine and albendazole for treatment of *Wuchereria bancrofti* and intestinal helminth infections in haitian children. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:115-21.
- Gyapong JO, Kumaraswami V, Biswas G, Ottesen EA. Treatment strategies underpinning the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005; 6: 179-200.
- Ismail MM, Jayakody RL, Weil GJ, Nirmalan N, Jayasingh, KSA, Abeyewickrema W, Rezvi Sheriff MH, Rajaratnam HN, Amarasekera N, De Silva DCL, Michalski ML, Dissanaikie AS. Efficacy of single dose combinations of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1998;92: 94-7.
- Ismail MM, Jayakody RL, Weil GJ, Deepika F, De Silva MSG, De Silva GAC, Balasooriya WK. Long-term efficacy of single-dose combinations of albendazole, ivermectin and diethylcarbamazine for the treatment of bancroftian filariasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95: 332-5.
- Jayakody RL, De Silva CSS, Weerasinghe WMT. Treatment of bancroftian filariasis with albendazole: evaluation of efficacy and adverse reactions. *Trop Biomed.* 1993;10:19-24.
- Jordan P. A pilot scheme to eradicate bancroftian filariasis with diethylcarbamazine. Results of the first year's treatment. *Trans R Soc. Trop Med Hyg.* 1959;53:54-60.
- Kshirsagar NA, Gogtay NJ, Garg BS, Deshmukh PR, Rajgor DD, Kadam VS, Kirodian BG, Ingole NS, Mehendale AM, Fleckenstein L, Karbwang J, Lazdins-Helds JK. Safety, tolerability, efficacy and plasma concentrations of diethylcarbamazine in a field

- study in an area endemic for lymphatic filariasis in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004;98: 205-17.
- Moulija-Pelat JP, Nguyen LN, Glaziou P, Chanteau S, Gay VM, Martin PM, Cartel JL. Safety trial of single-dose treatments with a combination of ivermectin and diethylcarbamazine in bancroftian filariasis. *Trop Med Parasitol.* 1993;44:79-82.
- Norões J, Dreyer G, Santos A, Mendes VG, Medeiros Z, Addiss D. Assessment of the efficacy of diethylcarbamazine on adult *Wuchereria bancrofti* in vivo. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997;91: 78-81.
- Ottesen EA. Efficacy of diethylcarbamazine in eradicating infection with lymphatic-dwelling filarie in humans. *Rev Infect Dis.* 1985;7:341-56.
- Ottesen EA, Duke BO, Karam M, Behbehani K. Strategies and tools for the control/elimination of lymphatic filariasis. *Bull World Health Organ.* 1997;75: 491-503.
- Ottesen EA. Towards eliminating lymphatic filariasis. In: Nutmann, T. editor. *Lymphatic Filariasis.* Londres: Imperial College Press; 2000. p.201-15.
- Pani S, Reddy GS, Das L, Vanamail P, Hoti S, Ramesh J, Das PK. Tolerability and efficacy of single dose albendazole, diethylcarbamazine citrate (DEC) or co-administration of albendazole with DEC in clearance of *Wuchereria bancrofti* in asymptomatic volunteers in Pondicherry, South India: a hospital-based study. *Filaria J.* 2002;1: 1-11.
- Rajendran R, Sunish IP, Mani TR, Munirathianam SMD, Arunachalam N, Satyanarayana K. Impact of two annual single-dose mass drug administration with diethylcarbamazine alone or in combination with albendazole on *Wuchereria bancrofti* microfilaremia and antigenemia in South India. *Trans R So. Trop Med Hyg.* 2004;98:174-81.
- Ramaiah KD, Vanamil P, Pani SP, Yuvaraj J, Das PK. The effect of six rounds of single dose mass treatment with diethylcarbamazine or ivermectin on *Wuchereria bancrofti* infection and its implications for lymphatic filariasis elimination. *Trop Med Intl Health.* 2002;7: 767-74.

- Sethumadhavan KVP, Ravindrathan TC, Kanoujia KH, Boychowdhury SP, Krishna Rao Ch, Rao CK. Clearance of microfilaremia among bancroftian carriers after diethylcarbamazine. *Indian J Med Res.* 1978;67:759-62.
- Simonsen PE, Meyrowitsch DW, Makunde WH, Magnussen P. Selective diethylcarbamazine for control of bancroftian filariasis in two communities of Tanzânia: compared efficacy of a standard dose treatment and semi-annual single dose treatments. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;53:267-72.
- Simonsen PE, Meyrowitsch DW, Mukoko DA, Pedersen EM, Malecela-Lazaro MN, Rwegoshora RT, Ouma JH, Masese N, Jaoko WG, Michael E. The effect of repeated half-yearly diethylcarbamazine mass treatment on *Wuchereria bancrofti* infection and transmission in two east African communities with different levels of endemicity. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70: 63-71.
- Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) written questionnaire : Validation of the asthma component among brazilian children. *Invest Allergol Clin Immunol.* 1998;8:376-82.
- Tisch DJ, Michael E, Kazura JW. Mass chemotherapy options to control lymphatic filariasis: a systematic review. *Lancet.* 2005;5: 514- 23.
- Venkatarayana M, Rao PK, Narashimham MV, Rao CK. Effect of repeated courses of diethylcarbamazine on persistent bancrofti microfilaria carriers. *J. Commun Dis.* 1983;15:141-3.
- World Health Organization. Fiftieth World Health Assembly. 1997. Resolution 50.29.

## 10. Conclusões e sugestões

Nossos achados nos permitem dar as seguintes respostas às questões da pesquisa:

- a) Há diferença na prevalência da microfilaremia entre crianças e adolescentes microfilarêmicos um ano após tratamento com DEC isoladamente ou com a associação DEC + ALB?

Resposta :

Não. Os dados não nos permitem concluir que o tratamento com a associação DEC + ALB seja superior àquele com DEC isolada.

- b) Qual a prevalência de eventos adversos observados nestas crianças durante sete dias após tratamento com os dois esquemas?

Resposta :

Oitenta e um por cento dos pacientes apresentaram algum evento adverso, considerados leves em 85% deles e moderados no restante, exceto em um. Não houve eventos adversos graves que tenham posto em risco a integridade dos pacientes ou que tenha acarretado o prolongamento da internação além do previsto.

- c) Há diferença na prevalência de eventos adversos nestas crianças durante sete dias após tratamento com os dois esquemas?

Resposta :

Não houve diferenças na prevalência de eventos adversos entre os dois grupos de tratamento.

- d) Há diferenças na prevalência de eventos adversos respiratórios entre crianças asmáticas e não asmáticas durante sete dias após tratamento com os dois esquemas?

Resposta:

Não houve diferenças na prevalência de eventos adversos respiratórios entre crianças asmáticas e não asmáticas, em que pese o pequeno número de pacientes com asma.

- e) Como se comporta a prevalência da microfilaremia nestas crianças submetidas aos dois tratamentos após 15 horas, 90, 180, 270 e 360 dias?

Resposta:

A prevalência manteve-se até os 90 dias e depois caiu gradual, mas significativamente até os 360 dias, sem diferenças entre os tratamentos em nenhum momento.

- f) Como se comportam os níveis de microfilaremia nestas crianças submetidas aos dois tratamentos após 15 horas e 90, 180, 270 e 360 dias?

Resposta:

Nos dois grupos de tratamento a microfilaremia caiu significativamente à primeira avaliação, 15 horas após a medicação e depois mais lentamente até o 270º dia do tratamento, estabilizando-se até os 360 dias, sem diferenças entre os tratamentos.

- g) Há influência dos níveis basais de microfilaremia na prevalência e níveis de microfilaremia aos 360 dias nas crianças submetidas aos dois tratamentos?

Resposta :

Sim. Aos 360 dias após o tratamento 85% dos pacientes com menos de 100 microfírias/ml (mf/ml) antes do tratamento estavam amicrofilarêmicos, enquanto que isto foi observado em 56% daqueles com níveis entre 101 e 1 000 mf/ml e em apenas 7% daqueles com mais de 1 000 mf/ml, sem diferenças entre os tratamentos.

# Sugestões

1. Nossos dados não mostram que a associação DEC + ALB seja superior à DEC isolada, em dose única, em reduzir a microfilaremia dos pacientes um ano após o tratamento. Estes dados têm o suporte também da literatura recente, e confrontam-se com as recomendações da OMS.

Acreditamos que está em tempo de uma reunião de esforços em ensaios multicêntricos adequadamente dimensionados para fornecer subsídios científicos sólidos e embasar as escolhas de tratamento mais eficazes e capazes de atingir as louváveis metas do GPELF.

Nossos dados dão suporte à resolução da Prefeitura do Recife, Secretaria de Saúde, Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde, Subprograma de Controle da Filariose Linfática do Programa de Saúde Ambiental de usar a DEC isoladamente no seu programa em áreas de maior endemicidade.

2. Apesar dos eventos adversos ocorrerem em um número considerável de pacientes após o tratamento, a maioria deles foi de leve intensidade. Aparentemente não há eventos adversos de gravidade tal a comprometer os programas de tratamento de massa, entretanto, as mobilizações das comunidades devem incluir, junto com esclarecimentos sobre a doença, sua transmissão e a necessidade de controle ambiental, também advertências sobre os eventos adversos. A distribuição de paracetamol junto com a medicação poderia ajudar na aceitação das campanhas de massa, apesar de encarecê-la.

As alterações espirométricas observadas em alguns pacientes após o tratamento filarial recomendam prudência e uma observação mais atenta ao tratar pacientes com asma grave, apesar de não termos dados que corroborem estatisticamente este pensamento.

3. Nossos dados mostram que os níveis de microfilaremia basal têm forte influência na resposta ao tratamento. Este pode ser um importante fator determinante dos diferentes níveis de sucesso reportados na literatura que deve ser levado em consideração pelos pesquisadores.

Uma análise mais prolongada do comportamento da microfilaremia poderá ajudar a definir melhor a periodicidade do tratamento. É possível que nas comunidades onde os níveis de microfilaremia são mais baixos o tratamento possa ser feito a cada 2 anos e, ao contrário, nas comunidades de maior endemicidade e com níveis mais elevados de microfilaremia, a cada seis meses, pelo menos durante os primeiros anos.

Estamos acompanhando os pacientes por mais um ano, aqueles microfilarêmicos ao cabo de um ano retratados com o mesmo esquema inicial, os amicrofilarêmicos apenas com a medida da microfilaremia.

Diferentemente dos países mais pobres, não podemos prescindir, em nossa comunidade, das estratégias de urbanização e combate ao mosquito vetor em associação ao tratamento.

**Normas adotadas**

A estrutura dos elementos textuais e gráficos desta tese seguiu as normas estabelecidas pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Origem: NRB 14724:2002.

O formato das referências bibliográficas desta tese seguiu as normas internacionais do sistema Vancouver : International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. Updated October 2005. Disponível em <http://www.icmje.org/>. Acessado em 2 de novembro de 2005.