

ARTIGO DE REVISÃO

DIETILCARBAMAZINA NO TRATAMENTO DA FILARIOSE BANCROFTIANA

Gerusa Dreyer e Joaquim Norões

Os autores realizaram uma ampla revisão sobre o tratamento da filariose bancroftiana com a droga dietilcarbamazina. Os aspectos interessantes sobre o histórico de sua descoberta e os conceitos básicos de sua farmacologia foram relatados de forma resumida. Ênfase especial, por outro lado, foi dada às especulações feitas pelos diversos autores sobre os achados intrigantes descritos na literatura. Foram trazidos os novos avanços sobre o conhecimento da doença, como por exemplo, a visualização pela ultra-sonografia do verme vivo de Wuchereria bancrofti, no seu hospedeiro natural, o homem. Isso possibilitou a compreensão de muitos dos achados aparentemente paradoxais encontrados na literatura sobre o tratamento da infecção com a DEC. Assim, devido à inexistência de uma droga sucessora que reunisse efeitos micro e macrofilaricidas ideais e aos novos conhecimentos sobre a bancroftose e sobre a própria dietilcarbamazina, foi-lhe conferido um novo realce. Esses aspectos a colocaram numa posição de destaque no cenário da infecção, à época do seu quase cinquentenário de existência.

Palavras-chaves: Dietilcarbamazina. Controle. Wuchereria.

Trabalhando com ratos do algodão (*Sigmodon hispidus*) infectados com *Litomosoides sigmodontis* denominado previamente como *L. carinii*. Hewitt e cols⁴⁶ em 1947, descobriram a ação antifilarial da dietilcarbamazina (DEC). Ainda em 1947, Santiago-Stevenson e cols⁷⁹ demonstraram a sua ação, na filariose humana causada pela *W. bancrofti*. Esses fatos vieram atender a um interesse daquela época. Um grande número de fuzileiros navais norte-americanos, egressos das ilhas do Pacífico, durante a II Guerra Mundial, contraiu a infecção filarial^{87 88}. Os nativos daquelas ilhas denominavam o episódio agudo de mumu. Tratava-se, na realidade, do que se sabe corresponder à fase aguda da filariose linfática, cuja expressão clínica maior nos indivíduos do sexo masculino é a funiculite, a epidídimo-funiculite, ou a orquio-epidídimo-funiculite. Alguns daqueles soldados, também, apresentavam, eventualmente, o processo agudo em linfonodos de localização inguinal.

Os ensaios iniciais com a DEC eram feitos experimentalmente em animais infectados com

outros filarídeos e evidenciavam o efeito microfilaricida da droga. Sabe-se que *in vitro* a DEC não tem nenhuma ação sobre os parasitos filariais^{42 44 45 49}. Daí a relevância de se chamar a atenção para o espírito intuitivo dos pesquisadores daquela época. Eles trabalhavam à procura de um composto antifilarial *in vivo*, quando aquela particularidade ainda era desconhecida.

O efeito adulticida ou macrofilaricida da DEC tem sido questionado há muito tempo. As observações feitas nos soldados norte-americanos, no entanto, apontavam na direção de que a DEC matava ou esterilizava vermes adultos de *W. bancrofti*. Sabe-se hoje, que não são semelhantes as comparações feitas entre os indivíduos recém-chegados a áreas endêmicas com as que são realizadas entre aqueles que nelas residem desde o nascimento. Os primeiros tendem a apresentar a forma aguda da doença⁵⁷, enquanto os últimos, na sua grande maioria, evoluem para o estágio de microfilaremia e podem permanecer sem os sintomas da doença filarial por períodos variáveis de tempo^{51 52}.

Ch'en, em 1964¹¹, foi o primeiro a trazer contribuições evidentes para o conhecimento da ação macrofilaricida da droga. Ele encontrou vermes adultos mortos em linfonodos biopsiados de pacientes tratados com DEC.

A avaliação, direta ou indireta, da eficácia da DEC sobre os parasitos adultos de *W. bancrofti* deixa a desejar, particularmente, pela

Departamento de Parasitologia, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ e Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE.

Endereço para correspondência: Prof^a Gerusa Dreyer. Av. Moraes Rego s/n°. Campus Universitário, Cidade Universitária, 50670-420 Recife, PE, Brasil.

Recebido para publicação em 14/01/97.

inexistência de um animal de experimentação, assim como, pela falta de acesso, até pouco tempo, as metodologias que localizassem, nos seres humanos, os vermes adultos vivos. Essas dificuldades constituíam a grande barreira para se avaliar a ação direta da droga.

Contudo, apesar de abrigar várias áreas obscuras do seu entendimento, importantes para a utilização de uma droga, que incluem desde o desconhecimento da sua real eficácia, do seu mecanismo de ação, de um esquema posológico ideal, da sua tolerância, entre outros, a dietilcarbamazina conseguiu consagrar-se como a droga antifilarial.

Considerações gerais. A dietilcarbamazina, um derivado da piperazina, foi sintetizada como 1-dietilcarbamil-4-metilpiperazina e preparada na forma de cloridrato, citrato e fosfato. A partir de 1950, foi distribuída como sal citratado por inúmeras companhias farmacêuticas sob diferentes nomes, como Hetrazan, Banocide, Notézine, Caricide, Carbilazine, Supatonin, R.P. 3799 e Filariosan, este último em associação com a difenidramina. É um pó branco, muito solúvel em água, estável, mesmo em condições de umidade e temperatura muito elevadas, e resiste, inclusive, à autoclavagem. Deve, contudo, ser acondicionada protegida da luz e do contato com o ar. A denominação dietilcarbamazina genericamente se refere à sua forma citratada, uma vez que é a mais comumente utilizada.

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A concentração da DEC tem sido analisada por diferentes métodos. No sangue e na urina, é mensurada de uma maneira mais efetiva, através da técnica de cromatografia líquida gasosa, cuja sensibilidade analítica é de 10ng de DEC/ml¹ 73. Sakuma e cols⁷⁸ utilizando ratos como modelo experimental, determinaram a sua distribuição nos tecidos por técnicas de radioatividade. Quando administrada por via oral a animais de experimentação e ao homem, a DEC é rapidamente absorvida pelo trato digestivo. A sua concentração plasmática atinge o seu máximo em torno de uma a três horas após a sua ingestão⁴⁰ 73. Segundo Ree e cols⁷³, quando o homem toma uma dose oral única de 200 a 400mg, o nível plasmático chega ao seu pico depois de uma a duas horas e, de acordo com Hawking⁴⁰, três horas após, quando a droga é administrada na dose de 10mg/kg. Zheng e cols⁹³ utilizando uma dose única de 3mg/kg

de peso de DEC em pacientes com filariose bancroftiana constataram que a concentração plasmática média era de 1.989ng/ml e 1.865ng/ml duas e seis horas, respectivamente, após a sua ingestão. Uma dose única de 6mg/kg leva a uma concentração sanguínea de 3,0mcg/ml que decresce dentro de várias horas. No entanto, quando a administração é feita na mesma dosagem mas dividida em três ou em seis tomadas, o nível sanguíneo permanece mais ou menos constante ao longo do dia⁴⁷.

Hawking e cols⁴¹ admitiram que, para o tratamento da filariose bancroftiana, a concentração mínima efetiva da droga no sangue era de 0,8 a 1,0mcg/ml. Quando a DEC foi usada na pequena dose de 0,5mg/kg em pacientes portadores de oncocercose, mostrou-se, também, que a droga era rapidamente absorvida, com um pico de concentração plasmática de 150 a 250ng/ml no período de duas a três horas³⁵. Os autores observaram, curiosamente, que um pico secundário era alcançado dentro de cinco a seis horas em todos os pacientes estudados, sem que encontrassem uma explicação para o fenômeno.

A literatura não é uniforme com relação à meia vida sanguínea do citrato de dietilcarbamazina. Ela varia de 5 a 13 horas, e a sua concentração cai, gradualmente, a zero dentro de, aproximadamente, quarenta e oito horas⁴⁰. A excreção da DEC é, predominantemente, urinária e pH dependente. Quanto mais ácida é a urina, mais rápida é a sua eliminação e, conseqüentemente, menor a sua meia vida no sangue⁶⁶. Uma vez ingerida, a DEC se distribui rapidamente e de maneira quase uniforme em todos os compartimentos do organismo — inclusive no líquido hidrocélico e, presumivelmente, em outros líquidos do corpo⁶⁶. Há referência de que o tecido gorduroso constitui uma exceção, parecendo haver uma pequena tendência à acumulação, quando a droga é administrada em doses repetidas⁴⁵. A literatura não é explícita com respeito à concentração da DEC na linfa, o que representa uma importante lacuna, que precisa ser preenchida, uma vez que o verme adulto se localiza no sistema linfático. Estudos em animais de experimentação com *Dirofilaria immitis* demonstraram não haver, também, uma tendência de concentração da DEC no verme adulto nem nos estágios larvários do parasito filarial⁴⁰. Utilizando a técnica de radioatividade e fazendo injeção intraperitoneal

em ratos, Sakuma e cols⁷⁸ observaram que o composto se distribuía dentro de 20 minutos nos rins, músculos, fígado, trato gastrointestinal, cérebro, glândulas salivares, adrenal, pituitária e nos linfonodos. A diminuição da densidade da radioatividade ocorreu mais precocemente no cérebro. Ao final da primeira hora, esse aspecto já era observado. Nos demais tecidos, a radioatividade diminuiu rapidamente, seis horas após a injeção da DEC. Quando essa droga é administrada a ratos, o seu metabolismo é rápido. A sua eliminação é feita apenas em pequena quantidade pelas fezes. Predominantemente, ela se faz pela urina, na forma de dietilcarbamazina não modificada, e como dietilcarbamazina-N-óxido, piperazina, metilpiperazina e dietilcarbamilpiperazina. Embora o metabolismo seja rápido, parece que nenhum dos seus metabólitos, isoladamente, tem efeito suficiente para atuar sobre as microfíliarias do sangue. Acredita-se que essa ação seja exclusiva da dietilcarbamazina^{35 41}. Na urina do homem, 60% da DEC são eliminados como droga inalterada e 20% como N-óxido³⁶.

Ação farmacológica em geral. Os efeitos farmacológicos do citrato de dietilcarbamazina na musculatura lisa, na pressão arterial e na respiração não têm nenhum significado clínico. No sistema nervoso central, em doses terapêuticas, o composto pode causar sonolência. As manifestações gástricas — desconforto gástrico e náuseas — podem ser causadas tanto por ação sobre o sistema nervoso central como diretamente sobre o estômago⁴⁰.

O efeito anti-inflamatório da DEC, além de não ser bem entendido, também é questionável. Os estudos têm sido feitos, basicamente, em animais de experimentação, e os seus resultados são contraditórios. No homem, os ensaios que utilizaram a droga como medicação anti-asmática chegaram a conclusões divergentes⁴⁰.

A atividade dessa droga contra os helmintos não filariais do tubo digestivo parece se dever mais ao seu anel de piperazina do que, propriamente, à estrutura da DEC. Outras ações parecem ser mais dietilcarbamazina-específicas, apesar de não se ter o necessário conhecimento da sua ação anti-helmíntica. No homem, a DEC tem boa atuação contra *Ascaris lumbricoides*, mas é menos efetiva contra *Dracunculus medinensis*, *Strongiloides*, *Angiostrongylus* e *Toxocara canis*. Sua ação é reconhecida, também, contra várias outras infecções helmínticas em animais^{40 66}.

Ação farmacológica antifilarial. A atividade antifilarial da DEC é variável para as diversas espécies de parasitos, para os diferentes estágios da mesma espécie parasitária e para os distintos hospedeiros com a mesma infecção. Assim, os estudos em animais de experimentação não constituem um modelo ideal que retrate a infecção no homem⁶⁶. A DEC já foi usada contra todas as filarioses humanas (Tabela 1), e a sua ação está bem revista na literatura^{39 40 58 60 65}.

Tabela 1 - Efeito da DEC sobre parasitos filariais em humanos⁶⁰.

Parasito	Microfilaricida	Macrofilaricida
<i>Brugia malayi</i>	+	+
<i>Brugia timori</i>	+	+
<i>Loa loa</i>	+	+
<i>Mansonella ozzardi</i>	-	-
<i>Mansonella perstans</i>	-	-
<i>Mansonella streptocerca</i>	+	+
<i>Onchocerca volvulus</i>	+	-
<i>Wuchereria bancrofti</i>	+	+

+ = atividade anti-helmíntica; - = nenhuma atividade.

O efeito microfilaricida é facilmente quantificável pela contagem da forma embrionada do parasito em sangue periférico. Com o advento da membrana de policarbonato¹⁷, pode-se filtrar um volume bem maior de sangue e quantificar a microfíliarémia de forma bastante acurada e rápida. Isso possibilita a identificação do parasito em indivíduos com baixa densidade de parasitemia. Esse aspecto é particularmente importante para o critério de cura após o tratamento. O único inconveniente, atualmente, é o seu elevado custo, quando comparado com o da pesquisa do embrião, feita pelo método tradicional da gota espessa. Eberhard e cols³⁴ mostraram que nos pacientes tratados com DEC, a negatividade da microfíliarémia decrescia de 96% para 34%, quando avaliada pela gota espessa e pela técnica de filtração por membrana, respectivamente. Dessa forma, pôde-se demonstrar parasitemia residual nos casos em que não havia uma cura parasitológica verdadeira, e o recrudescimento da microfíliarémia não seria resultante de reinfecções, mas de falha no tratamento. A persistência da parasitemia levou, então, os estudiosos a levantar a hipótese de que ela se devia a uma ação ineficaz ou parcial do medicamento sobre o verme adulto. Portanto, a partir da introdução da técnica de filtração na prática do diagnóstico em filariose, pôde-se avaliar melhor, nos mais diversos esquemas terapêuticos, a ação microfilaricida de diferentes drogas, tanto imediata quanto a

longo prazo. Neste último caso, o clearance de parasitemia traduziria a ação da droga no verme adulto.

A interpretação mais consistente para o mecanismo microfilaricida da DEC, com base nos dados disponíveis até o momento, é a de que ela altera o metabolismo do ácido aracônico na microfilária e nas células endoteliais do hospedeiro. Essas modificações levariam a uma vasoconstrição amplificando a adesão endotelial, propiciando à imobilização do parasito circulante, aumentando a aderência e a atividade citotóxica das plaquetas e granulócitos do hospedeiro. Esses eventos poderiam representar a ativação do sistema imune inato não específico, independentemente da resposta imune adaptativa antígeno-específico. O mecanismo colocado dessa maneira explicaria o paradoxo entre o rápido desaparecimento da Mf *in vivo* e a total falta de efeito *in vitro*, assim como a sua eficácia em animais não imunes. Isso, também, pode ser a explicação pela falta de consistência da ação da DEC em diferentes filarídeos nos diferentes hospedeiros⁶⁰.

Como já referido anteriormente, um dos fatores que limitava a avaliação da eficácia da DEC em matar os vermes adultos de *W. bancrofti* era devido, em parte, à falta de um método que, de uma maneira direta, permitisse monitorizar esse estágio do parasito. Essa limitação levava a que os estudiosos se valessem de outros métodos para aquele objetivo. Ottesen, em 1985⁶⁵, selecionou cinco critérios — um direto e quatro indiretos, em ordem decrescente de fidedignidade — para a avaliação da ação da DEC em vermes adultos de infecções produzidas pelos filarídeos linfáticos. São eles: 1) o encontro do parasito degenerado em exames histopatológicos de nódulos removidos por biópsia, formados após o tratamento; 2) o desenvolvimento de reações nodulares em vasos linfáticos de pacientes sob tratamento, aceito como fato significativo da morte do parasito no seu estágio adulto; 3) o decréscimo ou total clearance a longo prazo da microfilaremia após terapia antifilarial; 4) uma involução importante dos sintomas ou sinais clínicos após o tratamento; 5) as modificações imunológicas indicando desaparecimento da infecção ativa.

Esquemas terapêuticos. Existem os mais diversos esquemas terapêuticos para tratamento individual, quer para formas clínicas (inclusive similares), quer para efeito de cura parasitológica, tanto na dose total quanto na

forma de administração. Mesmo a dose de 6mg/kg/dia por 12 dias, que é a recomendada, classicamente, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para tratamento individual⁹², foi preconizada de maneira empírica, deixando-se em aberto a indicação de repetição de vários cursos de tratamentos para que se conseguisse a possível cura parasitológica ou clínica. Por outro lado, os esquemas para tratamento em massa incluem, basicamente, as doses únicas espaçadas e o sal medicado enriquecido com a DEC^{43 53 54 59 68 91}.

Novos conhecimentos e perspectivas futuras. Três avanços sem precedentes na história da infecção bancroftiana trouxeram novos e importantes conhecimentos. Primeiro, o uso da ultra-sonografia, que permitiu a visualização e a localização dos vermes adultos vivos de *W. bancrofti*. Segundo, a retirada dos espécimes vivos através de cirurgia de execução, tecnicamente simples. Terceiro, a possibilidade de avaliar com mais precisão os testes diagnósticos^{2 3 19 75}.

A partir de então, a ultra-sonografia integrou-se ao armamentário diagnóstico na filariose bancroftiana. Hoje, dispõe-se de uma ferramenta não invasiva para se identificar a presença de vermes adultos vivos. Através do seu uso foi possível verificar-se que, os vermes adultos apresentam movimentos contínuos dentro de um determinado seguimento do vaso linfático. Esse movimento detectado pelo ultra-som denominou-se de Sinal da Dança da Filária (SDF)^{2 3}. Verificou-se, subseqüentemente, que os vermes têm uma localização determinada em um dado segmento do vaso linfático, não migrando, mesmo sob a ação dos variados estímulos²¹. Pôde-se também observar, posteriormente, que 80% dos indivíduos microfilarêmicos do sexo masculino, sem qualquer queixa urológica, têm parasitos nos vasos linfáticos de localização intra-escrotal⁶². Os conhecimentos supracitados tiveram como resultado duas outras importantes conseqüências de ordem prática. Além de oferecerem o acesso aos vermes para estudo⁵, permitiram, também, que se pudesse monitorizar pioneiramente, *in vivo*, a ação da DEC, diretamente, sobre o verme adulto^{20 63}. Nesse sentido, com essa nova metodologia, foi possível, também, avaliar uma nova droga, a ivermectina (IV)^{15 23}. Diferentemente da DEC, a IV, apesar do seu potente efeito microfilaricida^{8 9 10 15 18 23 48 55 67 74} não tem

nenhuma ação sobre os vermes adultos de *Wuchereria bancrofti*^{19 24}.

Evitou-se, dessa forma, que ela fosse preconizada para substituir a dietilcarbamazina para tratamento, a nível individual, nas diversas áreas endêmicas do mundo, não se deixando, porém, de reconhecer o seu grande potencial na interrupção da transmissibilidade, quando empregada no tratamento em massa. Conseqüentemente, houve um impulso para a realização de estudos cuidadosos sobre a DEC que, apesar dos seus quase 50 anos de uso, teve o seu potencial farmacológico tão pouco explorado.

Através de trabalhos realizados com o emprego da ultra-sonografia e da análise histopatológica dos nódulos desenvolvidos nos pacientes tratados com DEC, pode-se comprovar que existem duas subpopulações de vermes adultos quanto à sua susceptibilidade à droga: uma sensível e outra refratária⁶³. Utilizando-se doses de 6 e 12mg/kg de peso corporal, tanto em tomadas únicas, como por 12 dias, apenas cerca de 50% dos vermes são sensíveis e morrem sob a ação da DEC. Evidenciou-se, também, o que é o mais importante, que nessas posologias a atuação da DEC é dose independente. Foi demonstrado também que apenas 1mg/kg, em dose única, é capaz de provocar a morte do verme adulto, mas em menor proporção do que nas doses de 6 ou de 12mg/kg⁶³. Assim, o seguimento longitudinal, através da ultra-sonografia, de muitos pacientes tratados tem mostrado que o "sinal da dança da filária" continua inalterado. Outras vezes, as filárias permanecem ainda se movimentando, mas o calibre do vaso linfático diminui consideravelmente, e detecta-se nódulo, ao exame físico, no local onde os vermes antes foram localizados. A retirada cirúrgica de tais nódulos mostra secções transversais de espécimes francamente degeneradas em meio a vermes, aparentemente, íntegros. Esse achado histopatológico já havia sido observado em biópsias de nódulos, seguidas ao tratamento com DEC³⁷. O que não se tinha, até então, era uma explicação para esse fato, uma vez que não se empregava, naquela época, o ultra-som para a monitorização do tratamento^{23 27}. Bastante curiosa, também, é a capacidade de alguns vermes, além de não serem atingidos pela DEC, sobreviverem à reação inflamatória causada pela morte de parasitos circunvizinhos. Gradualmente, o vaso linfático vai recobrando

o seu calibre original a medida que, pelo exame físico, diminuiu o tamanho do nódulo que contém, no seu interior, vermes em movimento, como pôde ser demonstrado pelo ultra-som⁶³.

Todas essas observações fornecem evidências de que a droga atinge a linfa e de que a sensibilidade do parasito à mesma é variável. Esses conhecimentos vieram, de uma forma definitiva, comprovar, também, o que era apenas cogitado por diversos autores no passado recente e no remoto^{11 31 34}, que levantaram a hipótese, sem uma evidência direta, que a ação macrofilaricida da DEC não era totalmente eficaz.

A despeito desses avanços, ainda se desconhece(m) o(s) mecanismo(s) de ação da DEC sobre os parasitos adultos. Fica, no entanto, a expectativa, com a possibilidade gerada pela obtenção do verme, de que, no futuro, possivelmente a partir da genética^{38 84}, sejam elucidados os processos de morte e da não susceptibilidade do parasito à droga.

Um assunto intrigante e bastante discutido na literatura, ao longo dos tempos, foi o clearance parcial ou total, mas temporário, em diferentes intervalos de tempo, da microfilaremia após o tratamento com DEC^{13 30 32 34 50 56 65 72 73 81 93}.

A reinfeção, pela falha do controle da transmissão, poderia ser uma explicação para o ressurgimento das Mf na circulação, mas não se prestaria para justificar a persistência da parasitemia observada em determinados pacientes. Várias outras hipóteses foram aventadas na tentativa de explicar esses fenômenos. Hawking e cols⁴⁴ sugeriram que a DEC não atuava nas formas imaturas da filária e nas Mf do líquido hidrocélico. Ch'en¹¹ afirmou que essa droga, além de não exercer qualquer ação sobre as Mf de cavidades serosas, não tinha, também, qualquer ação sobre as que estavam no fluido linfático. Dessa forma, essas Mf poderiam ser, eventualmente, transferidas desses locais para a corrente sanguínea, o que explica em determinados casos, o fato de haver sempre um certo número desses parasitos após o tratamento.

Acreditava-se que a DEC exerceria a sua ação sobre a filária através de um mecanismo imuno-mediado. Uma vez reconhecido, o parasito é destruído pelo hospedeiro. Dessa forma, em situações onde haja uma deficiência imunológica do hospedeiro, ou em que o verme

adulto fique, pela sua localização, inacessível à ação do sistema imunológico, ele persistiria, a despeito do tratamento. Um trabalho realizado por Lammie e cols⁵⁶ trouxe a descrença nessa idéia, e a excluiu como uma das explicações para a persistência ou a recorrência da parasitemia que se segue ao tratamento.

Beaver e cols⁷, mostraram que a concentração de microfíliarias no sangue tende a ser maior quando a infecção é mais severa. Zheng e cols⁹³, também sugeriram que relapsos precoces de microfíliarêmia, após tratamento, são mais prováveis em indivíduos com alta carga de vermes adultos. Eles acreditam que se a DEC mata ou esteriliza uma fração constante de filárias adultas, os indivíduos com alta carga de vermes estão menos sujeitos a permanecerem amicrofilarêmicos na ausência de reinfeção do que pacientes com baixa carga. O mesmo raciocínio poderia ser usado para explicar a observação comum de que pacientes com alta microfíliarêmia pré-tratamento estão menos sujeitos a se tornarem amicrofilarêmicos depois de serem tratados com DEC^{13 50}.

Entretanto, Eberhard e cols³⁴ e Andrade e cols⁴ demonstraram que a microfíliarêmia não seguia um padrão, desde que, entre os pacientes tratados com a DEC, um pequeno número de portadores de alta carga parasitária tornava-se negativo, enquanto outros, com baixa parasitemia, permaneciam positivos.

Outros argumentos em que a literatura se apoiava para justificar a parasitemia refratária ou recorrente que se seguia ao uso da DEC foram desfeitos, posteriormente. Grande proporção de pessoas tratadas apresentam Mf circulantes^{12 34 86}, assim como também persistem os níveis de antígenos circulantes⁹⁰, mesmo depois de múltiplos cursos de DEC. Assim, caiu por terra a hipótese de que a administração de dose insuficiente seria responsável por aqueles fatos. Apesar de empírica, a posologia standard de tratamento com DEC recomendada pela OMS é de 6mg/kg de peso corporal por 12 dias, e uma fração variável de pacientes quando tratados permanece microfíliarêmica⁹². Vários outros regimes têm, por isso, sido propostos. Apesar de, a curto prazo, doses espaçadas de DEC parecerem mais efetivas para eliminar as Mf da circulação^{33 65}, a longo prazo, um ano após o tratamento, por exemplo, o efeito com doses múltiplas é, virtualmente, igual⁴.

Zheng e cols⁹³ demonstraram não haver diferenças nos níveis sorológicos de DEC quando

administrada a indivíduos microfíliarêmicos e a voluntários normais. Deixava de haver respaldo, portanto, para a suposição de anormalidades na absorção da droga como motivo para aqueles fenômenos. Apesar, de o desenho experimental desses pesquisadores não contemplar a metodologia para descartar a existência de anormalidades no metabolismo desse medicamento, os autores acreditam que esse não é um argumento plausível como explicação para a falha do tratamento. Eberhard e cols³², por outro lado, comparando os níveis da droga entre os pacientes que tinham alta e baixa microfíliarêmia, antes e após o tratamento, e aqueles que se tornaram ou não amicrofilarêmicos com o tratamento, demonstraram que o clearance da parasitemia não se relacionava com a concentração da DEC no sangue. Assim, pessoas micro ou amicrofíliarêmicas, depois de tratadas, não só absorvem de forma similar, mas também têm níveis sorológicos assemelhados daquele composto. Esses foram, também, entre muitos outros, motivos que carregavam a responsabilidade pela parasitemia persistente ou recorrente.

Outro argumento de que se valia a literatura para explicar a microfíliarêmia residual era o da existência de parasitos — microfíliarias e vermes adultos — resistentes à DEC. No que tange às Mf, não existe, ainda, nenhuma evidência de insensibilidade à DEC, o que tornam necessários estudos futuros. Com respeito aos vermes adultos, como já foi mencionado anteriormente, ficou comprovada a existência de subpopulações insensíveis à droga⁶³. Essa é, entre todas as justificativas apontadas pela literatura, a única assentada em base científica, a trazer respaldo para a renitência ou recorrência de microfíliarias na circulação sanguínea em indivíduos que se submeteram ao tratamento com o citrato de dietilcarbamazina.

A tolerância à DEC não era um assunto em que a literatura tratasse de forma consensual. Quando se rebusca esse aspecto, observam-se as confusas interpretações que são dadas às diferentes reações observadas com o tratamento. Sem uma preocupação nítida de fazerem as devidas distinções, os diversos autores denominam genericamente, essas reações de “efeitos colaterais”, “reações colaterais”, “efeitos adversos”, “reações adversas”, “reações alérgicas”, “reações tóxicas” e “efeitos colaterais não específicos”. Adicionalmente, existem importantes diferenças, nas diversas regiões endêmicas, na ocorrência

e na natureza dos sinais e sintomas clínicos, que também têm sido relatadas sem uniformidade^{14 69 71 82 85}. Em 1994, Dreyer e cols²⁷ apresentaram os resultados de um estudo desenhado, de modo a permitir uma melhor compreensão, e também uma diferenciação, entre o que seriam as reações derivadas da droga propriamente dita e as ocasionadas pela sua ação sobre as microfilárias e sobre os vermes adultos, separadamente. Foram, então, estabelecidos conceitos definindo-se e diferenciando-se as reações oriundas da droga em si — “reações colaterais” — e as que resultam da ação da droga sobre as microfilárias e os vermes adultos — “reações adversas”.

Os efeitos colaterais são independentes do estado de infecção do indivíduo e são dose-dependentes. Raramente, ocorrem com tomadas de até 250mg da droga. Começam, normalmente, depois de uma a duas horas da sua ingestão e perduram por cerca de seis horas. Diminuem com o passar do tempo, mesmo se continuado o uso do medicamento, e a maioria dos pacientes fica assintomática ao cabo do terceiro dia de tratamento. As manifestações mais comuns são sonolência, desconforto gástrico, náuseas e, ocasionalmente, diarreia ou mesmo constipação intestinal.

As reações adversas são divididas em sistêmicas e locais. As primeiras são causadas pela morte rápida das Mf na circulação. Surgem dentro de 2 a 48 horas após a ingestão do medicamento e, normalmente, têm a duração de 24 horas. Na maioria das vezes, são bem toleradas e, raramente, há necessidade de tratá-las. Os pacientes podem apresentar tontura, cefaléia, mal-estar, febre, mialgia e hematúria. Esta, diferentemente das outras reações, tem um período de duração mais longo em geral de 7 a 14 dias²⁶. A hipotensão postural, que só raramente é observada, ocorre na maioria das vezes, em portadores de mais de 1000 Mf/ml de sangue. Várias tentativas foram feitas no passado, com o objetivo de que essas reações pudessem ser evitadas ou minimizadas. Um exemplo disso foi a associação de um anti-histamínico à DEC, que posteriormente, mostrou-se infrutífera^{22 61}. Apesar de se poder evitar as reações, usando-se concomitantemente corticosteróides, tem-se, como consequência importante, um comprometimento do efeito microfilaricida da DEC^{6 80 83}.

É importante ressaltar que não se pode prever quais os indivíduos que irão ou não

apresentar tais reações, mas, uma vez existindo, elas serão tanto mais severas quanto maior for a densidade da microfilaremia.

A reação adversa localizada ocorre em cerca de 45% dos indivíduos microfilarêmicos. É traduzida pela formação de nódulos ou enfartamento ganglionar, dependendo da possibilidade do verme adulto estar situado em vaso linfático ou em linfonodo, respectivamente. Os nódulos, normalmente, são duros, variam de tamanho e, na população masculina adulta, são observados, principalmente, em linfáticos intra-escrotais. A reação inflamatória que compõe a formação do granuloma filarial com essa localização tem a sua manifestação clínica expressa através de orquio-epidídimo-funiculite em conjunto ou isoladamente. Normalmente, não deixa seqüela. A hidrocele aguda, que pode ser vista eventualmente, na maioria das vezes, é transitória. As reações localizadas começam geralmente três a quatro dias após o tratamento, mas podem ocorrer, precocemente, dentro de 24 horas ou, mais tardiamente, depois de sete dias do início do uso do medicamento²⁷. A sintomatologia tem curta duração e, normalmente, desaparece espontaneamente. Entretanto, não existem, na literatura, estudos clínicos com longo tempo de seguimento individual em que a droga foi usada e os vermes adultos tenham sido mortos. Isso é importante para se estabelecer o potencial da droga em produzir formas crônicas da doença. A fase aguda desencadeada com o tratamento, algumas vezes, requer uso de medidas locais, como compressas frias e, eventualmente, de medicação sintomática, da mesma maneira que ocorre com a morte espontânea do verme. Como essas reações são, exclusivamente, verme adulto-dependentes, elas podem ocorrer nos indivíduos micro e amicrofilarêmicos²⁷ que tomam DEC. Por isso, essa droga tem sido usada como teste terapêutico quando se quer excluir, com mais segurança, a existência da infecção^{28 29}. Esse procedimento é utilizado em protocolos de pesquisa, principalmente, para selecionar indivíduos para estudo imunológico, na tentativa de identificar aqueles considerados “imunes” à doença. Esse teste é particularmente válido quando se quer diferenciar a eosinofilia pulmonar tropical de origem filarial (EPT) da não filarial (EPT-LIKE)⁷⁶. Vale salientar que a DEC continua sendo a droga de tratamento dos pacientes com essa síndrome^{16 28 64 70 77 89 92},

ainda que nem sempre ela mate o verme adulto²⁵.

Assim, devido à inexistência de uma droga sucessora que reunisse efeitos micro e macrofilaricidas ideais, e aos novos conhecimentos gerados sobre a bancroftose e sobre a própria DEC, foi-lhe conferido um novo realce. Esses aspectos a colocaram numa posição de destaque no cenário da doença à época do seu quase cinquentenário como droga filaricida, dando-lhe uma nova definição. E, apesar da sua antiga existência, ela se fez, então, atual no receituário da filariose bancroftiana.

SUMMARY

The authors presented a detailed review about the treatment of bancroftian filariasis with diethylcarbamazine. The interesting aspects about the drug discovery and the basic concepts about its pharmacology were reported in a summarised form. On the other hand, emphasis was made about the speculation done by several authors about the intriguing findings regarding its efficacy reported in the literature. Latter, it was brought the new advances about the disease, as for example, the visualization by ultrasound of living *Wuchereria bancrofti* adult worm on its natural host — the human being. This made possible the comprehension of several paradoxical issues reported, focusing the treatment of infection using diethylcarbamazine. So far, because of the lack of ideal drug with micro and macrofilaricidal properties, together with the new understand about the disease and the new parameters for monitoring the efficacy of the drug, diethylcarbamazine has back its importance conquered at the begin of its discovery, almost fifth years ago.

Key-words: Diethylcarbamazine. Control. *Wuchereria*.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Virgínia Guimarães Mariz, à Maria Fernandes da Costa, à Luciana Abrantes da Fonte e à Dra. Zulma Medeiros pela catalogação e organização das referências bibliográficas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen GD, Goodchild TM, Wertherley BC. Determination of 1- diethylcarbamoil-4-methylpiperazina (diethylcarbamazine) in human

plasma and urine. *Journal of Chromatography* 164:521-526, 1979.

2. Amaral F, Dreyer G, Figueredo-Silva J, Norões J, Cavalcanti A, Samico SF, Santos A, Coutinho A. Live adult worms detected by ultrasonography in human Bancroftian filariasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 50:753-757, 1994.
3. Amaral F, Norões J, Dreyer G. Uso da ultrasonografia no diagnóstico da filariose linfática escrotal - relato de dois casos. *Revista Brasileira de Radiologia* 28:217-219, 1995.
4. Andrade LD, Medeiros Z, Pires ML, Pimentel A, Rocha A, Figueredo-Silva J, Coutinho A, Dreyer G. Comparative efficacy of three different diethylcarbamazine regimens in lymphatic filariasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 89:319-321, 1995.
5. Araujo ACG, Figueredo-Silva J, Souto-Padrón T, Dreyer G, Norões J, Souza W. Scanning Electron Microscopy Adult *Wuchereria bancrofti* (Nematoda: Filarioidea). *Journal of Parasitology* 81:468-474, 1995.
6. Awadzi K, Orme MLE, Breckenridge A, Gilles HM. The chemotherapy of onchocerciasis VII. The effect of prednisone on the Mazzotti reaction. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 76:331-8, 1982.
7. Beaver PC, Orihel TC, Johnson MH. *Dipetalomena vitae* in the experimentally infected jird, *Meriones unguiculatus*. II. Microfilaremia in relation to worm burden. *Journal of Parasitology* 60:310-315, 1974.
8. Cartel JL, Celerier P, Spiegel A, Burucoa C, Roux JF. Effect of a single dose (3mg/kg) of DEC on *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica* microfilaremia. *Medical Journal of Australia* 152:502, 1990.
9. Cartel JL, Celerier P, Spiegel A, Plichart R, Roux J. Effect of two successive annual treatments with single doses of ivermectin on microfilaremia due to *Wuchereria bancrofti* var. *pacifica*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 84:837-839, 1990.
10. Cartel JL, Sechan Y, Boutin JT, Celerier P, Plichart R, Roux JF. Ivermectin for treatment of bancroftian filariasis in French Polynesia: efficacy in man, effect on transmission by vector *Aedes polynesiensis*. *Tropical Medicine and Parasitology* 41: 241-244, 1990.
11. Ch'en TT. Demonstration of macrofilaricidal action of hetrazan, antimony and arsenic

- preparation in man. Chinese Medical Journal 83:625-640, 1964.
12. Chlebowski HO, Zielke E. Studies in Bancroftian filariasis in Liberia, west Africa. III. Efficacy of repeated treatment with diethylcarbamazine and vector control on the microfilarial reservoir in a rural population. Tropenmedizin und Parasitologie 31:181-193, 1980.
 13. Ciferri FE, Kessel JF. Relation of age, sex, and microfilarial density to treatment of subperiodic filariasis with diethylcarbamazine. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 16:321-328, 1967.
 14. Ciferri F, Siliga N, Long G, Kassel JF. A filariasis control program in American Samoa. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 18:369-378, 1969.
 15. 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. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 50:339-348, 1994.
 16. Coutinho A, Dreyer G. Eosinofilia pulmonar tropical filariótica (e síndromes afins). In: Ferreira DS, Reis FJ (ed) Afecções respiratórias nas crianças. São Paulo, MEDSI, 1996.
 17. Dennis DT, Kean B. Isolation of microfilariae: report of a new method. Journal of Parasitology 57:1146-1147, 1971.
 18. Diallo S, Aziz MA, Ndir O, Badiane S, Bach JB, Gaye O. Dose-ranging study of ivermectin in treatment of filariasis due to *Wuchereria bancrofti*. Lancet I:1030, 1987.
 19. 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 1:427-432, 1996.
 20. Dreyer G, Amaral F, Norões J, Medeiros Z, Addiss D. A new tool to assess the adulticidal efficacy *in vivo* of antifilarial drugs for Bancroftian filariasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 89:25-226, 1996.
 21. Dreyer G, Amaral F, Norões J, Medeiros Z. Ultrasonographic evidence for stability of adult worm location in Bancroftian filariasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 88:558, 1994.
 22. Dreyer G, Andrade L. Inappropriateness of the association of diphenhydramine with diethylcarbamazine for the treatment of lymphatic filariasis. Journal of Tropical Medicine and Hygiene 92:32-34, 1994.
 23. Dreyer G, Coutinho A, Miranda D, Norões J, Rizzo JA, Galdino E, Rocha A, Medeiros Z, Andrade LD, Santos A, Figueredo-Silva F, Ottesen EA. Treatment of bancroftian filariasis in Recife, Brazil: a two year comparative study of the efficacy of single treatments with ivermectin or diethylcarbamazine. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 89:98-102, 1995.
 24. Dreyer G, Norões J, Amaral F, New A, Medeiros Z, Coutinho A, Addiss D. Direct assessment of the adulticidal efficacy of single dose ivermectin in Bancroftian filariasis. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 89:441-443, 1995.
 25. Dreyer G, Norões J, Rocha A, Addiss D. Detection of living adult *Wuchereria bancrofti* in a patient with tropical pulmonary eosinophilia. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 29:1005-1008, 1996.
 26. Dreyer G, Ottesen EA, Galdino E, Andrade L, Rocha A, Medeiros Z, Moura I, Cassimiro MI, Beliz MF, Coutinho A. Renal abnormalities in microfilaraemic patients with Bancroftian filariasis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 46:745-751, 1992.
 27. Dreyer G, Pires ML, Andrade LD, Lopes E, Medeiros Z, Tenorio J, Coutinho A, Norões J, Figueredo-Silva J. Tolerance of diethylcarbamazine by microfilaraemic and amicrofilaraemic individuals in an endemic area of Bancroftian filariasis, Recife, Brazil. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 88:232-236, 1994.
 28. Dreyer G, Rocha A. Filariose Bancroftiana. In: Ferreira, AW, Ávila SLM (ed) Diagnóstico Laboratorial: avaliação de métodos de diagnóstico das principais doenças infecciosas e parasitárias e auto-ímmunes. Correlação clínico-laboratorial. São Paulo, Guanabara Koogan, p.194-200, 1996.
 29. Dreyer G, Santos A, Norões J, Rocha A, Addiss, D. - Amicrofilaraemic carriers of adult *Wuchereria bancrofti*. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 90:288-289, 1996.
 30. Duke BOL. Problems of chemotherapy with diethylcarbamazine citrate in lymphatic filariasis.

- Geneva, World Health Organization, 1980. (WHO/FIL/80.158).
31. Eberhard ML, Dickerson JW, Hightower AW, Lammie PJ. Bancroftian filariasis: long term effects of treatment with diethylcarbamazine in a haitian population. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 45:728-33, 1991.
 32. Eberhard ML, Lammie PJ. Evidence of nonsusceptibility to diethylcarbamazine in *Wuchereria bancrofti*. *Journal of Infectious Diseases* 163:1157-1160, 1991.
 33. Eberhard ML, Lammie PJ, Roberts JM, Lowrie Jr RC. Effectiveness of spaced doses of diethylcarbamazine citrate in the control of Bancroftian filariasis. *Tropical Medicine and Parasitology* 40:111-113, 1989.
 34. Eberhard ML, Lowrie RC, Lammie PJ. Persistence of microfilaremia in bancroftian filariasis after diethylcarbamazine citrate therapy. *Tropical Medicine and Parasitology* 39:128-130, 1988.
 35. Edwards G, Awadzi K, Brecknridge AM, Gilles HM, Orme MLE, Wards SA. Diethylcarbamazine disposition in patients with onchocerciasis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 30:551-557, 1981.
 36. Edwards G, Brecknridge AM, Adjepon-Yamoah KK, Orme MLE, Wards SA. The effect of variations in urinary pH on the pharmacokinetics of diethylcarbamazine. *British Journal of Clinical Pharmacology* 12:807-812, 1981.
 37. Figueredo-Silva J, Jungmann P, Norões J, Piessens WF, Coutinho C, Brito C, Rocha A, Dreyer G. Histological evidence for the adulticidal effect of low doses of diethylcarbamazine in Bancroftian filariasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 90:192-194, 1996.
 38. Hammond MP, Bianco AE. Genes and genomes of parasitic nematodes. *Parasitology Today* 8:299-305, 1992.
 39. Harinasuta C, Charoenlarp P, Guptavanij P, Sucharit S, Dessin T, Surathin K, Vutikes S. Observations on six year results of the pilot project for the control of malayan filariasis in Thailand. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 1:205-11, 1970.
 40. Hawking F. Diethylcarbamazine and new compounds for the treatment of filariasis. *Advances in Pharmacology and Chemotherapy* 16:129-195, 1979.
 41. Hawking F. Diethylcarbamazine. A review of the literature with special reference to its pharmacodynamics, toxicity, and use in the therapy of onchocerciasis and other filarial infections. Geneva, World Health Organization, 1978. (WHO/ONCHO/78.142).
 42. Hawking F, Lawrie W. Action of Hetrazan on filariasis and onchocerciasis. *Lancet* 2:146-147, 1949.
 43. Hawking F, Marques RJ. Control of Bancroftian filariasis by cooking salt medicated with diethylcarbamazine. *Bulletin of the World Health Organization* 37:405-414, 1967.
 44. Hawking F, Sewell P, Thurston JP. Mode of action of hetrazan in filariasis. *Lancet* II, 780-781, 1948.
 45. Hawking F, Sewell P, Thurston JP. The mode of action of hetrazan on filarial worms. *British Journal of Pharmacology* 5:217-238, 1950.
 46. Hewitt RI, Kushner S, Stewart HW, White E, Wallace WS, Subbarow Y. Experimental chemotherapy on filariasis. III. Effect of 1-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine hydrochloride against naturally acquired filarial infections in cotton rats and dogs. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 32:1314-1329, 1947.
 47. Hujimaki H. Fluctuation of diethylcarbamazine blood levels to its anti-helminthic effect. *Nagoya Medical Journal* 33 (Supp. 156):16-17, 1958.
 48. Ismail MM, Premaratne UN, Aoeyewickreme W, Jayasinghe KSA, Silva WAS, Atukorola S, De Aorew K, Senanayake S, Dissanaikie AS. Treatment of bancroftian filariasis with ivermectin in Sri Lanka: evaluation of efficacy and adverse reactions. *Tropical Biomedicine* 8:71-75, 1991.
 49. Johnson P, Mackenzie CD, Denhan DA, Suswillo RR. The effect of diethylcarbamazine on the *in vitro* serum-mediated adherence of feline granulocytes to microfilariae of *Brugia pahangi*. *Tropical Medicine and Parasitology* 39:291-4, 1988.
 50. Jordon PA. Pilot scheme to eradicate Bancroftian filariasis with diethylcarbamazine. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 53: 54-60, 1959.
 51. Jungmann P, Figueredo-Silva J, Dreyer G. Bancroftian lymphadenopathy: a histopathologic study of fifth-eight cases from Northeastern Brazil. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 45:325-331, 1991.
 52. Jungmann P, Figueredo-Silva J, Dreyer G. Bancroftian lymphangitis in Northeastern Brazil: a histopathological study of 17 cases. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 95:114-118, 1992.

53. Kessel JF, Siliga N, Tompkins Jr H, Jones K. Periodic mass treatment with diethylcarbamazine for the control of filariasis in American Samoa. Bulletin of the World Health Organization 43:817-825, 1970.
54. Kimura E. Annual single dose mass treatments with diethylcarbamazine citrate. In: Proceedings of the World Health Organization Regional Office for the Western Pacific. Seminar on Control of Brugian Filariasis, Kuala Lumpur, 1-5 July, 1-16, 1985.
55. Kumaraswami V, Ottesen EA, Vijayasekaran V, Devi U, Swaminathan M, Aziz MA, Sarma GR, Prabhakar R, Tripathy SP. Ivermectin for the treatment of *Wuchereria bancrofti* filariasis: efficacy and adverse reactions. Journal of the American Medical Association 259:3150-3153, 1988.
56. Lammie P, Eberhard ML, Leiva LE, Lowrie RC, Katz SP. The effect of diethylcarbamazine treatment of bancroftian filariasis on the immunological reactivity of microfilaremic individuals. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 82:2726-2729, 1988.
57. Lichtenberg F, Medina R. Bancroftian Filariasis in the etiology of funiculo-epididymitis, periorchitis and hydrocele in Puerto Rico (statistical study of surgical and autopsy material over a 13-year period). American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 6:739-751, 1957.
58. Mackenzie CD, Kron MA. Diethylcarbamazine: a review of its action in onchocerciasis, lymphatic filariasis and inflammation. Tropical Diseases Bulletin 82:R1-37, 1985.
59. Marshall CL, Yasukawa K. Control of Bancroftian filariasis in the Ryukyu Islands: preliminary results of mass administration of diethylcarbamazine. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 15:934-942, 1966.
60. Maizels RM, Denham DA. Diethylcarbamazine (DEC): immunopharmacological interactions of an anti-filarial drug. Parasitology 105:549-560, 1992.
61. McGregor A, Gilles HM. Further studies on the control of Bancroftian filariasis in West Africa by means of diethylcarbamazine. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 54: 415, 1960.
62. Norões J, Addiss D, Amaral F, Coutinho A, Medeiros Z, Dreyer G. Occurrence of living adult *Wuchereria bancrofti* in the scrotal area of men with microfilaremia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 90:55-56, 1996.
63. Norões J, Dreyer D, 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 91:78-81, 1997.
64. Nutman TB, Vijayan VK, Pinkston P, Kumaraswami V, Steel C, Crystal RG, Ottesen EA. Tropical pulmonary eosinophilia: analysis of antifilarial antibody localized to the lung. Journal of Infectious Diseases 160:1042-1050, 1989.
65. Ottesen EA. Efficacy of diethylcarbamazine in eradicating infection with lymphatic-dwelling filariae in humans. Reviews of Infectious Diseases 7:341-356, 1985.
66. Ottesen EA. The action of diethylcarbamazine on adult worms of the lymphatic - dwelling filariae *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, and *Brugia timori* in man. Geneva, World Health Organization, 1984. (WHO/FIL/174).
67. Ottesen EA, Vijayasckaran V, Kumaraswami V, Perumal-Pillai SV, Sadanadam A, Frederick S, Prabhakar R, Tripathy SP. A Controlled trial of ivermectin and diethylcarbamazine in lymphatic filariasis. New England Journal of Medicine 322: 1113-1117, 1990.
68. Panicker KN, Krishnamoorthy K, Sabesan S, Prathiba J, Abidha J. Comparison of effects of mass annual and biannual single dose therapy with diethylcarbamazine for the control of malayan filariasis. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 22:402-411, 1991.
69. Partono F, Purnomo, Soewarta A. A simple method to control *Brugia timori* by diethylcarbamazine administration. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 73:536-542, 1978.
70. Perera CS, Perera LM, De Silva C, Abeywickreme W, Dissanaiké AS, Ismail MM. An eosinophilic granuloma containing an adult female *Wuchereria bancrofti* in patient with tropical pulmonary eosinophilia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 86:542, 1992.
71. Putrali J, Kalch YM, Van Peenen PF, Saroso JS. Mass treatment of malayan filariasis in the Gumbasa irrigation area of central Sulawesi. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health 6:206-210, 1975.
72. Rao CA. Clearance of microfilaremia among bancrofti carriers after diethylcarbamazine. Indian Journal of Medical Research 67:759-762, 1978.
73. Ree GH, Hall AP, Hutchinson DBA, Weatherley BC. Plasma level of diethylcarbamazine in man.

- Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 71:542-543, 1977.
74. Richards Jr FO, Eberhard ML, Bryan RT, McNeeley DF, Lammie PJ, McNeely MB, Bernard I, Hightower AW, Spencer HC. Comparison of high dose ivermectin and diethylcarbamazine for activity against bancroftian filariasis in Haiti. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 44:3-10, 1991.
 75. Rocha A, Addiss D, Ribeiro ME, Norões J, Baliza M, Medeiros Z, Dreyer G. Evaluation of the Og4C3 ELISA in *Wuchereria bancrofti* infection: Infected persons with undetectable or ultra-low microfilarial densities. Tropical Medicine and International Health. (in press).
 76. Rocha A, Dreyer G, Poindexter RW, Ottesen EA. Syndrome resembling tropical pulmonary eosinophilia but of non - filarial aetiology: serological findings with filarial antigens. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 89:573-575, 1995.
 77. Rom WN, Vijayan VK, Cornelius MJ, Kumaraswami V, Prabhakar R, Ottesen EA, Crystal RG. Persistent lower respiratory tract inflammation associated with interstitial lung disease in patients with tropical pulmonary eosinophilia following conventional treatment with diethylcarbamazine. American Review of Respiratory Disease 142:1088-1092, 1990.
 78. Sakuma S, Sakuma M, Sato Y, Sasa M, Kobayash I. Study of the distribuion of the anti-filarial agent ditethylcarbamazine within the body using tritium labelling and whole-body autoradiography. Japonese Journal of Parasitology 16:179, 1967.
 79. Santiago - Stevenson D, Oliver - Gonzalez J, Hewitt RI. Treatment of falariasis bancrofti with 1-diethyl-carbamyl-4-methylpiperazine hydrochoride ("Hetrazan"). Journal of the American Medical Association 135:708-712, 1947.
 80. Schofield FD, Rowley RE. The effect of prednisone on persistent microfilaremia during treatment with diethylcarbamazine. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 10:849-854, 1961.
 81. Sethumadhavan KVP, Ravindranathan TC, Kanoujia KH, Boychowdhury SP, Krishna Rao CH, Rao CK. Clearance of microfilaramia among bancrofti carriers after diethylcarbamazine. Indian Journal of Medical Research 67:759-762, 1978.
 82. Srivastava R N, Prasad BG. The microfilaricidal effect of diethylcarbamazine. Indian Journal of Medical Research 58: 1480-1486, 1970.
 83. Stingl P, Pierce PF, Connor DH, Gibson DW, Straessle T, Ross MA, Ribas JL. Does dexamethasone supress the Mazzotti reaction in patients with onchocerciasis? Acta Tropica 45:77-85, 1988.
 84. Unnash TR. The filarial genome project. Parasitology Today, 10:415-416, 1994.
 85. Van Dijk WJOM. Mass treatment of *Wuchereria bancrofti* filariasis with diethylcarbamazine. A trial at Inanwatan, western New Guinea. Tropical and Geographical Medicine 13:143-159, 1961.
 86. Venkatanarayana M, Rao PK, Narasimham MV, Rao CK. Effect of repeated courses of diethylcarbamazine on persistent bancrofti microfilaria carriers. Journal of Communicable Diseases 15:141-143, 1983.
 87. Wartman WB. Filariasis in American armed forces in World War II. Medicine 26: 333-394, 1947.
 88. Wartman WB. Lesions of the lymphatic system in early filariasis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 24:299-313, 1944.
 89. Webb JKG, Job CK, Gault EW. Tropical eosinophilia demonstration of microfilariae in lung, liver, and lymph nodes. Lancet I:835-842, 1960.
 90. Weil GJ, Sethumadhavan KVP, Jain DC, Ghosh TK. Persistence of parasite antigenemia following diethylcarbamazine therapy of bancroftian filariasis. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 38:589-595, 1988.
 91. World Health Organization. Lymphatic filariasis infection & disease: control strategies. Report of a Consultative Meeting held at the Universiti Sains Malaysia Penang, Malaysia. Geneva, World Health Organization, 1994. (TDR/CTD/FIL/PENANG/94.1).
 92. World Health Organization. Lymphatic filariasis: the disease and its control: Fifth report of the WHO Expert Committee on Filariasis. Geneva, World Health Organization, 1992. (WHO Technical Report Serie/821).
 93. Zheng HJ, Piessens WF, Tao ZH, Cheng WF, Wang SH, Cheng SH, Ye YM, Luo LF, Chen XR, Gan GB. Efficacy of ivermectin for control of microfilaremia recurring after treatment with diethylcarbamazine I. Clinical and parasitological observations. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 45:168-174, 1991.