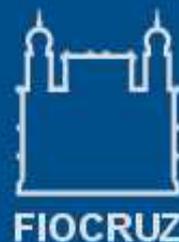




Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães
Departamento de Saúde Coletiva



Mestrado em Saúde Pública

**REAÇÕES ADVERSAS AO TRATAMENTO EM MASSA COM
DIETILCARBAMAZINA EM POPULAÇÕES
DE AREAS ENDEMICAS DE FILARIOSE LINFÁTICA
NO RECIFE - PE**

Ana Wladia Silva de Lima

Recife, 2006

DEPARTAMENTO DE SAÚDE COLETIVA
MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA

REAÇÕES ADVERSAS AO TRATAMENTO EM MASSA COM
DIETILCARBAMAZINA EM POPULAÇÕES DE ÁREAS ENDEMICAS DE FILARIOSE
LINFÁTICA NO RECIFE - PE

RECIFE

2006

ANA WLADIA SILVA DE LIMA

REAÇÕES ADVERSAS AO TRATAMENTO EM MASSA COM
DIETILCARBAMAZINA EM POPULAÇÕES DE ÁREAS
ENDEMICAS DE FILAIOSE LINFÁTICA NO RECIFE - PE

Dissertação apresentada ao Centro de
Pesquisas Aggeu Magalhães, como
Requisito parcial para obtenção do
Grau de Mestre em Saúde Pública.

Orientadora: Prof^a Maria Cynthia Braga

Recife

2006

ANA WLADIA SILVA DE LIMA

REAÇÕES ADVERSAS AO TRATAMENTO EM MASSA COM
DIETILCARBAMAZINA EM POPULAÇÕES DE AREAS
ENDEMICAS DE FILAIOSE LINFÁTICA NO RECIFE - PE

Dissertação apresentada ao Centro de
Pesquisas Aggeu Magalhães, como
Requisito parcial para obtenção do
Grau de Mestre em Saúde Pública.

Aprovada em _____ de Março de 2006

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra

Prof. Dr.

Prof^a

Dedicatória

A minha amada família,
imprescindíveis nesta
conquista:

Zuila (in memoriam) Marcos,
Luís (in memoriam), Júlia, Kátia,
Fernanda e Ana Claudia

*È bom chegar ao fim de uma jornada;
Mas é a jornada que conta, não o fim.*

Ursula K. Leguin

Agradecimentos

À Maria Cynthia Braga, minha orientadora por sua dedicação nessa difícil tarefa de fazer pesquisa;

Às amigas que diretamente me orientaram no rumo da Saúde Coletiva: Zailde Carvalho e Ladjane Borba;

Aos amigos, Eduardo Del Guerra, Rejane Neiva, Suruagi Arcoverde, pela descontraída e sincera amizade ao longo desses anos;

Aos amigos, Gertrudes Monteiro, Fabiano, Ana Paula Wanderley, Roberto Braga, Ana Lúcia, Ana Paula Melo por segurar a “onda” do DVS em momentos necessários de minha ausência;

A Bernadete Antunes, pela disponibilidade nas orientações pertinentes no início deste trabalho;

A Diva, Tom e Valdisia, pela colaboração na digitação dos dados;

Aos técnicos e companheiros do DS II, Lúbia, Ivandécio e Jacilene;

A Goretti por seu interesse e dedicação na construção do mapa;

Aos colegas de mestrado, que apesar de pouco tempo em conjunto dividimos as mesmas angústias individualmente e solidariamente via on-line;

A Secretaria de Saúde do Recife, na pessoa do Drº Gustavo Couto, Secretário de Saúde, pela minha liberação para participar do mestrado;

E a todos(as) aqueles(as) que de forma direta ou indireta, contribuíram na concretização dessa jornada.

Apresentação

O presente estudo é parte das ações desenvolvidas pelo Programa de Controle da Filariose Linfática do Recife, que tem por objetivo diminuir a transmissão da endemia na cidade. O Programa de Controle iniciou sua estruturação a partir de 1999, através de ações pontuais em áreas endêmicas, assim com, da implantação da Vigilância Epidemiológica da doença em 2000. Neste período, houve investimentos para a descentralização do diagnóstico e do tratamento dos portadores de microfilaremia e da doença crônica na rede básica de saúde, além do tratamento em massa com dietilcarbamazina (DEC) das populações residentes em áreas de elevada endemicidade. Com o objetivo testar a viabilidade da adoção do tratamento em massa nas áreas de alta endemicidade de todo o município, desenvolveu-se uma experiência piloto, em áreas endêmicas no Distrito Sanitário II. O início dessa estratégia de tratamento em duas áreas endêmicas do Recife, em 2003, precedeu um planejamento prévio das ações e a construção de um manual de operacionalização que detalhou todas as suas fases, a saber: controle integrado do vetor, *Culex quinquefasciatus*; mobilização da comunidade a ser tratada, vigilância de reações adversas e indicadores de acompanhamento e avaliação do tratamento em massa. (RECIFE, 2003).

A vigilância dos efeitos adversos, um dos itens da operacionalização do tratamento em massa, buscou identificar os riscos à saúde após a ingestão da DEC na população alvo, visando garantir a segurança do tratamento nesta e em outras ações futuras.

A primeira dose do tratamento em massa em 2003, na área piloto localizada no Distrito Sanitário II e envolveu uma população de 20.891 habitantes. Em 2004, com o sucesso do primeiro ano de tratamento, no qual se obteve uma adesão da população acima de 80%, a ação foi ampliada para outras áreas endêmicas no mesmo DS, tendo sido tratada uma população de 41.000 habitantes, de ambos os sexos, a partir dos quatro anos de idade.

Nos dois anos de tratamento, o acompanhamento dos efeitos adversos, na população tratada foi realizado por meio da vigilância ativa e passiva nas áreas onde houve o tratamento. A análise desta vigilância é o objeto deste estudo.

SUMÁRIO

	Página
1 – INTRODUÇÃO	16
1.1 – Filariose linfática	16
1.2 – Medidas de Controle	19
1.3 – Dietilcarbamazina (DEC): Farmacodinâmica, Indicação e Reações Adversas.	22
2 – JUSTIFICATIVA	33
3 – OBJETIVOS	35
3.1 – Geral	35
3.2 – Específicos	35
4 – METODOLOGIA	36
4.1 – Caracterização da área de estudo:	37
4.2 – Desenho do estudo:	40
4.3 – Cálculo da Amostra	40
4.4 – População de estudo	41
4.5 – Coleta dos dados	42
4.6 – Definição e categorização das variáveis	43
4.7 – Processamento e análise dos dados	46
4.8 – Problemas Metodológicos	47
4.9 – Considerações Éticas	47
5. – RESULTADOS	49
5.1 – Vigilância Ativa	49
5.2 – Vigilância Passiva	54
6. – DISCUSSÃO	61
7 – CONCLUSÕES	70
8 – RECOMENDAÇÕES	72
9 – REFERÊNCIAS	74
10 – ANEXOS	83

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

		Página
Figura 1	Estrutura Química da Dietilcarbamazina	23
Figura 2	Mapa do Distrito Sanitário II (Áreas de Vigilância de RA)	37

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1	Prevalência de reações adversas, razão de prevalência e valor de p , após dose única de tratamento em massa com DEC, segundo sexo e grupo etário ocorridos na Área I e II, DS I - Recife, 2003 -2004.	50
Tabela 2	Prevalência de reações adversas após tratamento em massa com dose única de DEC, ocorridos na Área I e II – DS II - Recife, 2003-2004.	50
Tabela 3	Diferença de prevalência, Intervalo de Confiança de 95% e valor de p , após tratamento em massa com dose única de DEC, segundo sexo, ocorrida na Área I em relação à Área II - DS II, Recife-2003-2004.	51
Tabela 4	Distribuição das reações adversas, após dose única de tratamento em massa com DEC, segundo tipo, referido nas Áreas I e II, DS II – Recife, 2003-2004.	52
Tabela 5	Frequência de efeitos adversos, após dose única de tratamento em massa com DEC, segundo gravidade da manifestação nas Áreas I e II, DS II – Recife, 2003-2004	53
Tabela 6	Número de manifestações referidas por indivíduo, após dose única de tratamento em massa com DEC Áreas I e II, DS II – Recife, 2003-2004	54
Tabela 7	Vigilância passiva: distribuição da população das áreas, população tratada e casos notificados, após tratamento com dose única de DEC em 2003-2004, DS II - Recife.	54
Tabela 8	Vigilância passiva: distribuição das reações adversas notificadas, segundo grupo sexo após tratamento com dose única de DEC em 2003-2004, DS II – Recife	55
Tabela 9	Vigilância passiva: distribuição das reações adversas notificadas, segundo grupo etário após tratamento com dose única de DEC em 2003-2004, DS II – Recife	56
Tabela 10	Vigilância passiva: distribuição das reações adversas notificadas, após tratamento em massa com DEC, segundo tipo em 2003-2004, DS II - Recife.	57
Tabela 11	Vigilância passiva: distribuição das reações adversas, após tratamento em massa com DEC, segundo grau de manifestação em 2003-2004, DS II - Recife.	58
Tabela 12	Vigilância passiva: distribuição das reações adversas, após tratamento em massa com DEC. segundo número de manifestações por indivíduos em 2003-2004, DS II - Recife.	59

LISTA DE QUADROS

		Página
Quadro 1	Classificação das reações adversas após uso de dietilcarbamazina	24
Quadro 2	Eficácia de DEC em tratamentos em massa segundo região	27
Quadro 3	Reações adversas após uso de DEC em tratamentos em massa segundo região e prevalência da reação	29
Quadro 4	Número de comprimidos e dose média de Dietilcarbamazina (por kg) segundo faixa etária e sexo. Área I, 2003.	39
Quadro 5	Número de comprimidos e dose média de Dietilcarbamazina (por kg) segundo faixa etária e sexo. Área II, 20	39

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AL	Alagoas
BA	Bahia
Bs	Bacillus sphaericus
DEC	Dietilcarbamazina
DS	Distrito Sanitário
D S II	Distrito Sanitário Dois
ESF	Equipe de Saúde da Família
EUA	Estados Unidos da América
FIBGE	Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
FL	Filariose Linfática
Kg	Quilograma
MDA	Mass Drug Administration
MF	Microfilária
Mg	Miligrama
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NCHS	National Centre for Health Statistics
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pará
PACS	Programa de Agentes Comunitários de Saúde
PE	Pernambuco
PGEFL	Programa Global de Eliminação da Filariose Linfática
PSA	Programa de Saúde Ambiental
PSF	Programa de Saúde da Família
RA	Reações adversas
RS	Rio Grande do Sul
SC	Santa Catarina
SIAB	Sistema de Informação da Assistência Básica
SINAN	Sistema Nacional de Agravos Notificáveis
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF α	Fator de necrose tumoral α

WHO

World Health Organization

UA

Unidade de antígeno

\leq

Menor ou igual

\geq

Maior ou igual

RESUMO

A Filariose Linfática, doença endêmica em 83 países é considerada uma das seis doenças infecciosas potencialmente erradicáveis no mundo. Uma das estratégias propostas pela OMS para a erradicação da doença tem sido o tratamento em massa anual com drogas antifilárias, de populações de áreas endêmicas. Todavia, a recomendação traz consigo a apreensão das autoridades sanitárias em relação ao surgimento de reações adversas ao medicamento na população. Este trabalho teve por objetivo estimar a prevalência de efeitos adversos após o uso da DEC em duas áreas alvo do tratamento em massa e descrever a distribuição, tipo e gravidade das reações adversas e manifestações secundárias, após a dose do medicamento.

A pesquisa constou de um estudo de prevalência e de um estudo de série de casos. A dose de DEC administrada na Área I foi de ≈ 6 mg/kg/dose para ambos os sexos, tendo por base o peso médio estimado para cada faixa etária. Na Área II, a dose foi semelhante, porém, ajustada de acordo com o sexo. Os dados para o estudo de prevalência foram coletados por meio de um questionário, enquanto para o estudo de série de casos as informações foram obtidas das fichas de notificação preenchidas por profissionais de saúde durante o atendimento. A prevalência de efeitos adversos e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados e a associação entre as variáveis testadas pelo cálculo da Razão de Prevalência, da Diferença de Prevalência, Intervalo de Confiança de 95% e valor de p.

Entre as 438 pessoas entrevistadas, na Área I, obteve-se uma prevalência de 23,6%(IC de 95%:19,1-29,5). Na Área II, entre 365 entrevistados, a prevalência foi de 16,2%(IC de 95%: 11,9-21,5). A prevalência de reações adversas foi significativamente mais elevada nas mulheres do que nos homens, na Área I (RP=1,77; IC de 95%: 1,23-2,53). Na Área II, embora a prevalência de efeitos tenha sido maior entre as mulheres, a diferença não foi estatisticamente significativa (RP=1,43; IC de 95%: 0,88-2,83). Quanto à idade, não foram

constatadas diferenças estatisticamente significantes entre grupos etários, em ambas as áreas. Houve um excesso de prevalência de efeitos adversos na Área I em relação à Área II (DP=7,6; IC de 95%: 2,1-3,4, p=0,007). O cálculo das diferenças de prevalência estratificadas por sexo, na Área I em relação à Área II, constatou um excesso de prevalência no sexo feminino, de 11,1% (IC de 95%: 3,1-19,1; p=0,008). Pela vigilância passiva, foram registrados 58 atendimentos por reações adversas ao DEC, em 2003, e 33 em 2004, a maioria de mulheres (67,3%, em 2003 e 57,6%, em 2004). O maior percentual dos casos foi moderado ou leve. Embora a maior parte das reações adversas tenha sido leve ou moderada, a prevalência foi considerada elevada. A menor prevalência de reações adversas na população que recebeu a dose ajustada por sexo, sugere que a medida pode ser útil para a redução da ocorrência do problema.

ABSTRACT

Lymphatic Filariasis, endemic disease in 83 countries, is considered one of the six potentially eradicable diseases in the world. A strategy proposed by WHO to eradicate Filariasis has been annual mass treatment, with anti-filarial drugs, of populations in endemic areas. However, this recommendation also raises apprehension to sanitary authorities concerning the appearance of adverse reactions to medication amongst population. This work aimed to estimate the prevalence of adverse reactions after DEC use in two target areas of the mass treatment and to describe distribution, types and seriousness of the adverse reactions and secondary manifestations, after the medication dose. The research consisted of a prevalence study and a case series study. The DEC administered dose in Area I was ≈ 6 mg/kg/dose to both sexes, based in the estimated medium weight for every age-group. In Area II, the dose was similar, but adjusted according to the sex. The data for the prevalence study were collected through a questionnaire, while the case series study informations were obtained through the notification files filled by health professionals during consultation. Prevalence of adverse reactions and its respective 95% of Confidence Intervals were esteemed, and the association between the variables, tested through Reason of Prevalence, Difference of Prevalence, with a 95% of Confidence Interval calculation and P-Value. Among the 438 interviewed people in Area I, a prevalence of 23,6% (CI of 95%: 11,9-21,5) has been obtained. In Area II, among 365 interviewed people, the prevalence scored 16,2% (CI of 95%: 11,9-21,5). Prevalence of adverse reactions was significantly higher in women than in men, regarding Area I (RP=1,77; CI of 95%: 1,23-2,53). In Area II, although the prevalence of effects was higher among women, the difference was not statistically significant (RP=1,43; CI of 95%: 0,88-2,83). Concerning the age, it has not been established statistically significant differences between age-groups, for both areas. There has been a excess of prevalence of adverse effects in Area I,

in relation to Area II (DP=7,6; IC of 95%: 2,1-3,4, P=0,007). Calculation of Differences of Prevalence stratified by sex, in Area I, in relation to Area II, has found an excess of prevalence in the female gender, of 11,1% (CI of 95%: 3,1-19,1, P=0,008). Passive surveillance has registered 58 cases presenting adverse reactions to DEC in 2003, and 33, in 2004 – most of them, women (67,3% in 2003, and 57,6% in 2004). The higher percentage cases presented moderate or light reactions. Although the majority of adverse reactions have been light or moderate, the prevalence was considered high. A smaller prevalence of adverse reactions in the population who has received sex adjusted dose suggests that this measure may be useful to reduce the problem occurrence.

1 – INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – Filariose Linfática

A filariose linfática, doença parasitária de evolução crônica, é considerada uma das principais causas de deformidades físicas e incapacidades no mundo, usualmente levando à exclusão e o estigma social. Apesar da gravidade do problema, devido a características biológicas do parasita e as estratégias de intervenção disponíveis, a Força Tarefa Internacional para Erradicação de Doenças declarou a filariose uma das seis doenças passíveis de erradicação no mundo (CDC, 1993).

Como consequência, em 1997, a Assembléia Mundial da Saúde da OMS lançou um Plano Global para de Eliminação da Filariose Linfática (PGEFL), que tem como meta a eliminação da filariose linfática em todo o mundo até 2020, por meio de utilização da estratégia de tratamento em massa da população doente e não doentes que residam em áreas de risco para adquirirem a filariose, com drogas antifilárias como a Dietilcarbamazina (DEC), a Ivermectina ou o Albendazol, isoladas ou combinadas (CDC, 1993; WHO, 1994; MOLYNEUX & TAYLOR, 2001).

Causada por um helminto *Nematodeo*, a transmissão do parasita filarial ao homem se dá mediante a picada do mosquito infectado com microfilárias, geralmente o vetor da filariose, o *Culex quinquefasciatus*, se reproduz em águas poluídas e estagnadas (BUCK, 1991; ARAÚJO, *et al*, 1996). No vetor, as microfilárias passam por uma metamorfose de aproximadamente 7 a 21 dias até se transformarem em larvas infectantes que através da hematofagia do mosquito fêmea é transmitida ao homem. O sítio de preferência dos parasitos é o vaso linfático onde se desenvolvem e se transformam dentro de alguns meses em vermes

adultos, machos e fêmeos, podendo viver aí por cerca de 8 a 10 anos. (HAWKING *et al*, 1979).

A doença se manifesta de diversas formas, existindo indivíduos microfilarêmicos assintomáticos, considerados elementos importantes para a manutenção da transmissão e os amicrofilarêmicos assintomáticos que apresentam alterações funcionais e anatômicas dos linfáticos, podendo manifestar-se sob a forma de doença filarial aguda, caracterizada por inflamação dos vasos linfáticos, ou doença filarial crônica sob a forma de hidrocele, linfedema, elefantíase, e quilúria (DREYER & NORÕES, 1997; ALBUQUERQUE, *et al*, 1995).

Atualmente a parasitose é endêmica em 83 países, a OMS, estima que um bilhão de pessoas, 20% da população mundial, vivam em áreas de risco para a transmissão da filariose e que 120 milhões estejam infectadas, sendo 107 milhões pela *Wuchereria bancrofti* e 13 milhões pela *Brugia malay* ou *Brugia timori*. (OTTESEN, 1997; ZAGARIA, 2002; WHO, 2004; GLOBAL ALLIANCE, 2004).

A filariose linfática é encontrada em países pouco desenvolvidos, de clima tropical e subtropical principalmente em áreas urbanas e semi-urbanas que sofreram ocupação desordenada (RAJJAPAN & SADANARD, 1974; ALBUQUERQUE, 1993). Geograficamente, a parasitose é encontrada em 84,8% dos países do continente africano, em 16 países da região do Pacífico, em 5 países no Sub-contidente indiano, aonde vive cerca de 33% da população mundial sob risco, no Sudeste Asiático, no Mediterrâneo e no continente americano que representa apenas 1% dos casos de filariose no mundo (ROCHA & FONTES, 1998; MOLINEUX & ZAGARIA, 2002). Na África, onde se encontra grande maioria dos casos de filariose no mundo, co-existem mais de um tipo de filaria, sendo encontradas a *Loa loa*, *Onchocerca volvulus*, *Dracunculun medinensis* e a *Wuchereria bancrofti*. (SHTML & FRAME, 2004).

No Brasil, durante a década de 50, foram identificadas três espécies de filárias, a *Wuchereria bancrofti*, a *Dracunculun medinensis*, e a *Mansonella ozzardi*. (RACHOU, 1957). No país, a *Wuchereria bancrofti*, tendo encontrando um vetor favorável a sua transmissão e altamente adaptável às condições ambientais, o *Culex quinquefascitus*, está presente até hoje em algumas cidades nas regiões litorâneas do Nordeste. Quanto à segunda, após a identificação de um foco restrito em Feira de Santana, Bahia, desapareceu não sendo conhecido nenhum caso nos dias atuais. A terceira espécie, a *Mansonella ozzardi* com foco na região Norte do país, principalmente no Amazonas, predominava na população indígena. (RACHOU, 1957). Atualmente a bancroftose apresenta-se como de maior importância endêmica no país.

Estudos realizados pelo Serviço Nacional da Malaria entre 1951 e 1958 identificaram focos de filariose em 89 localidades de oito estados brasileiros, porém a transmissão autóctone só foi comprovada em 11 delas: a cidade do Recife, Pernambuco; Maceió, em Alagoas; Manaus, no estado do Amazonas, a cidade de Belém, no Pará, São Luiz, no Maranhão; Salvador e Castro Alves, na Bahia, Florianópolis, Ponta Grossa e Barra de Laguna, no estado de Santa Catarina e Porto Alegre, no Rio Grande do Sul. (ROCHA & FONTES, 1998).

Em 1981, o Ministério da Saúde após realização de inquéritos hemoscópicos considerou a doença sob controle, constatou um decréscimo da prevalência nas localidades endêmicas anteriormente citadas, com exceção das cidades de Maceió, e Recife, que são considerados até hoje focos ativos da doença (MS, 1985).

Nas décadas de 80 e 90, estudos epidemiológicos realizados no Recife por Morais (1982), Macie *et al*, (1994) e Furtado *et at*, (1994), constataram que, ao contrário do divulgado pelo MS, a doença não estava sob controle na cidade e concluíram que a endemia, na realidade, havia se expandido. Além do Recife, área de transmissão reconhecida, os

municípios de Jaboatão, Olinda, Paulista, áreas anteriormente consideradas como não endêmicas, apresentaram altas prevalências de microfilaremia na população jovem contestando os dados do Ministério da Saúde (MACIEL *et al*, 1994; WHO, 2000; BRAGA, 2002; MEDEIROS *e cols*, [SI]).

Em Recife, um novo inquérito realizado pelo Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, na década de 1990, encontrou uma prevalência entre os bairros que variou de 13% a 14 % e uma prevalência média para o município de 6,5%. Os bairros de Santo Amaro, Campo Grande, Coque, Mustardinha e Casa Amarela apresentaram alta endemicidade (MACIEL *et al*, 1994; ROCHA & FONTES, 1998). Posteriormente, entre 1999 e 2000, Secretaria Municipal de Saúde do Recife objetivando reavaliar a prevalência e conhecer a distribuição espacial da filariose, realizou um novo inquérito em uma amostra de 18.279 pessoas com idade de 5 a 65 anos, residentes nas 18 microrregiões que compõem o município. O estudo identificou áreas de transmissão em 52% dos bairros nos seis Distritos Sanitários (DS), sendo o Alto Santa Terezinha, Água Fria, e Linha do Tiro, bairros do DS II, e Apipucos no DS III com níveis de prevalências de 10,4 %, 6,2% e 5,0% e 8,0% respectivamente, os mais elevados no município (MONTENEGRO, 2004; RECIFE, 2002).

1.2 – O programa de filariose no Brasil e suas medidas de controle.

Na década de 50, com a criação do Departamento Nacional de Endemias Rurais (DENERu), iniciou-se um Programa Nacional de Controle da Filariose Linfática. As ações desenvolvidas pelo DENERu, que posteriormente passou a se chamar SUCAM (Superintendência de Campanhas) e atualmente FNS (Fundação Nacional de Saúde), eram verticalizadas, e não levavam em consideração as diversidades territoriais, concentrando-se

em medidas de caráter curativo voltadas unicamente para a identificação e tratamento dos microfilarêmicos (RACHOU, 1960; SCAFF & GUEIROS, 1967).

Em 1996, o Conselho Nacional de Saúde (CNS), em consonância com as orientações da OMS, através da resolução 190/96, aprovou o Plano Nacional de Eliminação da Filariose Linfática, com orçamento garantido e que, articulado com as demais esferas de governo, orientasse as estratégias de controle da endemia no país. As principais diretrizes do Plano Nacional de Eliminação da Filariose Linfática proposto as secretarias municipais de saúde, eram constituídas pela reavaliação epidemiológica das áreas endêmicas, o tratamento antiparasitário em massa das populações de risco, controle vetorial, atenção à doença crônica, com articulação intersetorial e interprogramável (ARAUJO *et al*, 1996; MS, 1997).

A estratégia de tratamento proposta pela OMS se fundamenta em dois objetivos: reduzir a microfilaremia para interromper a transmissão e prevenir a infecção com drogas antifilárias. O esquema de tratamento proposto consiste na administração isolada ou em combinação de doses anuais ou semestrais de Dietilcarbamazina (DEC), 6 mg/kg/ano, ou Ivermectina, 400 µg/kg/dose ou de Albendazol, 400mg/kg., durante um período de quatro a seis anos, devendo-se atingir um percentual de cobertura de tratamento mínimo de 80%, suficiente para garantir eficácia do tratamento, ou seja, a interrupção da transmissão na área. Outra opção de tratamento é a adição de DEC ao sal alimentar por um período de 1 a 4 anos. Como medida coadjuvante, a OMS recomenda o controle do vetor e a assistência aos casos de doença crônica com vistas à diminuição da ocorrência de ataques agudos e prevenção das formas mais deformantes, como a elefantíase (WHO, 1994; BUNGO, 2002).

Em 1997, entre os 80 países endêmicos, 38 já haviam implantado planos nacionais e tratado cerca de 90 milhões de pessoas. Estima-se que até o ano de 2020, 1,1 bilhão de pessoas possam ser atendidas nas áreas endêmicas (WHO, 1997; WHO, 2000; OTTESEN, 2002).

Em Pernambuco, a Secretaria Estadual de Saúde (SES) juntamente com outros municípios da Região Metropolitana, elaboram uma proposta de intervenção para o controle da filariose linfática, baseada na descentralização do controle de endemias.

No Recife, um dos principais focos de transmissão no país, o controle da filariose linfática constitui uma prioridade de gestão do governo municipal, tendo as ações sido desenvolvidas de acordo com as diretrizes do Plano de Eliminação Global da Filariose Linfática da Organização Mundial de Saúde e a proposta de descentralização das endemias da SES. A secretaria municipal de saúde elaborou um plano de controle, estabelecendo como meta a redução dos níveis de prevalência de FL até 2004. As intervenções propostas nesse plano obedecem a uma lógica territorial, estando de acordo com o perfil endêmico local, e visam além da redução dos riscos ambientais, tratar os microfilarêmicos, desenvolver ações de promoção e prevenção e prestar assistência aos portadores de manifestações agudas e crônicas da doença (RECIFE, 2002).

Assim, adotaram-se abordagens de tratamento diferenciadas, de acordo com a prevalência de microfilaremia encontrada em cada área: áreas com prevalência de microfilaremia $\geq 5,0\%$, a estratégia de tratamento em massa com DEC, em dose única anual de 6mg/kg/ano, por um período de quatro anos está indicada; nas áreas com prevalência de microfilaremia $<5\%$, a estratégia adotada é a intensificação do diagnóstico e o tratamento individual dos microfilarêmicos com a dose de DEC padrão da OMS de 6mg/kg/dia durante 12 dias. Nas áreas de alto risco ambiental de transmissão, além do tratamento antiparasitário, instituiu-se o controle integrado do vetor (*Culex quinquefasciatus*), com o uso de um larvicida biológico, o *Bacillus sphaericus* (BS), e o desenvolvimento de ações intersetoriais por meio da intensificação de limpeza urbana e manutenção de córregos, canais e canaletas (RECIFE, 2002).

O Plano de Controle da Filariose Linfática no Recife teve início em agosto de 2002, com a implantação da vigilância epidemiológica da doença após a homologação em Lei Municipal da notificação compulsória de todo caso suspeito ou confirmado da doença. A partir de então, houve a ampliação do diagnóstico e do tratamento da doença, com a descentralização do atendimento para as unidades de saúde de média complexidade e para a rede de atenção básica (PACS e PSF). Além disso, houve a ampliação das ações de vigilância ambiental pelo Programa de Saúde Ambiental (PSA).

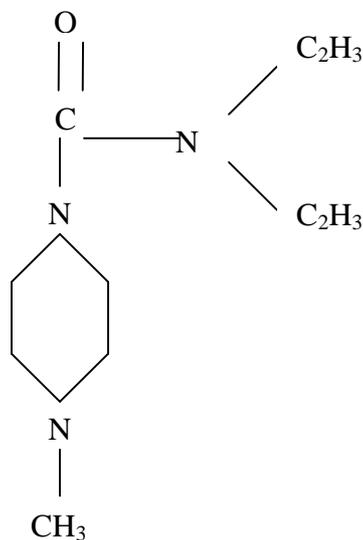
Em 2003, com o lançamento do Plano de Controle da Filariose pela Secretaria de Saúde do Recife, iniciou-se o planejamento das ações de tratamento em massa e de controle integrado do vetor nas áreas piloto do plano, localizadas nos bairros de Água Fria e Alto Santa Terezinha, no Distrito Sanitário II, que apresentavam os maiores níveis de prevalência de microfilaremia, segundo o inquérito amostral realizado no município entre 1999 e 2000. Essas áreas foram classificadas como de áreas de alta prioridade, de acordo com os critérios sócios ambientais e de endemicidade definidos no programa. Com vistas ao estabelecimento de parâmetros de avaliação da efetividade do tratamento em massa nessas áreas, realizou-se, antes do início do tratamento, um inquérito parasitológico em uma amostra populacional que confirmou a elevada endemicidade das duas áreas, nas quais obteve-se uma média de prevalência de microfilaremia de 5,5% (RECIFE, 2002).

1.3 – A Dietilcarbamazina no controle e tratamento da filariose: farmacodinâmica, eficácia e reações adversas.

Sintetizada como 1-diethylcarbamy-4-methylpiperazine (figura 1), em 1947, a DEC é um derivado da piperazina produzida sob a forma de dihidrogênio citrato de sal e possuindo diferentes denominações, de acordo com a indústria farmacêutica que a comercializa;

Hetrazan (Laderle), Banozide (Burroughs – Wellcome), Notezine (Specia Paris) e Carbilazine (UCB), todas elas se referem à formulação de citrato de DEC. (OTTESEN, 1985). A droga é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo um pico no sangue entre 1 a 2 horas após a ingestão oral, não se concentrando em nenhum órgão específico e sendo sua excreção basicamente renal, com meia vida no sangue a depender do pH urinário (OTTESEN, 1985).

Figura 1 – Dietilcarbamazina



Fonte: Otessen, 1985.

A DEC possui uma potente ação microfilaricida, porém o seu efeito sobre o verme adulto é parcial, podendo existir até mesmo vermes refratários as ações da droga (OTTESEN,1985; DREYER & NORÕES,1997). Apesar dos mecanismos de ação da droga ainda serem desconhecidos, alguns estudos sugerem que a ação da DEC pode ser mediada pelas plaquetas, as quais parecem induzir uma reação inflamatória através da liberação de histamina. (OTTESEN, 1985; SILVA *et al*, 1997).

O risco de efeitos adversos para qualquer substância quimioterápica, tanto pode ser próximo de zero como pode ser elevado, dependendo do tipo de substâncias que compõem os medicamentos (EDWARDS & ARONSON, 2000).

A DEC, apesar de bem tolerada pode produzir reações adversas como, sonolência, náusea, febre, cefaléia, artralgia, linfangites, linfadenites, orquite, epididimite, dentre outras. Essas reações podem ser devido a dois fatores: à toxicidade química da droga, que está relacionada à quantidade de dose ingerida, ou reação decorrente da morte do parasita, microfilária ou a forma adulta (Quadro 1) (OTTESEN, 1985; DREYER & NORÕES, 1997).

Quadro 1 - Classificação das reações adversas após uso de dietilcarbamazina.

Toxicidade química (1 a 2 hs após ingestão de DEC)	Morte do Parasito	
	Reações sistêmicas (2 a 48 hs após ingestão de DEC)	Reações locais (5° e 8° dia após ingestão de DEC)
Sonolência	Cefaléia	Reações inflamatórias
Tontura	Febre	Abscessos
Astenia	Náusea	Adenolinfangite
Dor abdominal	Sudorese	Enfartamento ganglionar
Náusea	Vômito	Reação escrotal
Diarréia	Urticária	Linfedema
	Asma	

Fonte: OTTESEN, 1985; DREYER, 1997)

Um outro fator atribuído ao surgimento de reações adversas após o tratamento é a liberação em massa de toxinas de uma bactéria endossimbótica, a *Wolbachia sp*, presente no corpo da microfilária e do verme adulto, após a destruição dos parasitos pela droga (BANDI, *et al*, 2001; TAYLOR, 2002). Com a morte das microfilárias e ou do verme adulto naturalmente ou devido a drogas antifilárias, a liberação dessa bactéria ativa o sistema imune

do hospedeiro, sendo observado por esses autores, níveis séricos elevados de Interleucina 6 (IL6), Interleucina 1 (IL1), TNF α e Interferon γ em indivíduos microfilarêmicos (BANDI *et al*, 2001; TAYLOR, 2002). Estes dados sugerem que a bactéria levaria à ativação de uma resposta imune específica em indivíduos com FL e induziria reações inflamatórias que, dependendo da quantidade de parasitas poderiam ser leves, moderados ou graves (BANDI *et al*, 2001; TAYLOR, 2002).

Segundo Andrade, (1997), a utilização de DEC em tratamentos anuais em dose de 6mg/kg de peso, tem uma ação muito mais efetiva na negatificação da microfilaremia e na morte do verme adulto, sendo recomendada por este autor para as campanhas de tratamento em massa nas áreas endêmicas com a perspectiva de eliminação da doença.

A eficácia da DEC expressa pela redução dos níveis de prevalência de microfilaremia nas regiões endêmicas, já foi comprovada em várias partes do mundo. Na década de 1970, Seo, (1978) já recomendava a redução da dosagem padrão adotada pela OMS para menos da metade, baseado em experiências positivas no controle da filariose em Taiwan, Penghu, Matsu e Kinneun Islands que fizeram uso de DEC com baixas concentrações adicionada ao sal alimentar. Vários autores vêm demonstrando que doses baixas e esparsas de DEC, combinada ou não a outras drogas, apresentam melhor efeito sobre a microfilaremia, que, em longo prazo, interfere na cadeia de transmissão da filariose sendo utilizada em diversas áreas endêmicas no mundo (KESSEL, 1957; LAIGRET, *et al*, 1966; HAWKING, 1979).

As diversas opções de tratamento combinam Ivermectina (200 mg/Kg) por um dia em vez do atual tratamento de 5 ou 7 dias, e a combinação com DEC (6mg/Kg) e Albendazol (400mg) em semestrais, anuais ou bianuais. Ambas as combinações resultaram em redução de 99% de microfilárias por um período de 1 ano (HAWKING, 1979).

O uso de DEC adicionado ao sal de cozinha também produziu uma redução de 99% na média de densidade de microfilárias por um período de um ano, quando utilizado por 9 a 12

meses (SILVA, 1997). Em países como Brasil, China, Índia, Japão, Tanzânia e Taiwan esta estratégia foi efetiva na redução da microfilaremia (HOUSTON, 2000).

No Egito, em 1999, o tratamento em massa com DEC foi suficiente para interromper a transmissão da filariose linfática em áreas com baixas taxas de infecção e prevalência. Em Papua Nova Guiné, o tratamento iniciado em 2001, levou a uma redução da prevalência de 31% e de 70% na incidência da microfilaremia após o primeiro ano de tratamento. Na Tanzânia, a associação de Albendazol a Ivermectina também reduziu a prevalência em 34% e a incidência em 54%, no ano de 2001. Em South Arcot, distrito de Tamil Nadu, na Índia, constatou-se a redução da prevalência e da incidência em 62% e 74%, respectivamente, no quarto tratamento, com doses anuais de DEC. No Haiti, o tratamento em massa com DEC e Albendazol durante cinco anos, comprovou ser efetivo principalmente nas populações que permanecem em áreas endêmicas (Quadro 2) (EBERHARD *et al*, 1991; MOLINEUX & ZAGARIA, 2002; SHANMUGAVELU, 2003).

No Brasil, há registros de experiências em ações coletivas, como a ocorrida em Barra de Laguna -SC, onde após o tratamento em massa de quatro anos, não se detectou novos casos após a década de 60, confirmando a eliminação da parasitose neste estado (SCHLEMPER & FERREIRA, 1994).

No Recife, a adoção da estratégia de tratamento em massa realizada na década de 90, em moradores do Coque e da Mustardinha, duas áreas de alta endemicidade, levou a uma acentuada diminuição da microfilaremia e da carga parasitária na população em um ciclo de tratamento (FURTADO *et al* 1994). Em 2006 o tratamento em massa realizado nos bairros de Água Fria e Alto Santa Terezinha reduziu em a densidade microfilarial em 87,9% no primeiro ano de tratamento (SANTOS, 2005). (Quadro 2).

Quadro 2 – Eficácia da DEC em tratamentos em massa segundo região

REGIÃO	REDUÇÃO	
	PREVALÊNCIA	INCIDÊNCIA
Papua Nova Guiné (BOCKARIE,2002)	31%	70%
Tanzânia (SHAMUGAVELU,2003)	54%	34%
Tamil Nadu – Índia	62%	74%
Haiti (MCLAUGHIN <i>et al</i> ,2003)	microfilaremia	
Recife – Coque e Mustadinha (FURTADO, <i>et al</i> 1994)	microfilaremia e da carga parasitaria	
Recife – Água Fria e Alto Santa Terezinha (SANTOS, 2005)	87,9% da densidade microfilarial	

Bockarie *et al*, (1998), comprovou que o tratamento com dose única em longo prazo com Dietilcarbamazina (6mg/kg) isoladamente ou associada à Ivermetina (400mcg/Kg) reduz a prevalência e a densidade microfilaremica no homem, assim como, no vetor através da redução de larvas infectantes L3, já no primeiro ano de tratamento.

Essas experiências demonstram a eficácia da estratégia de tratamento massivo como uma medida capaz de levar à erradicação da filariose linfática no mundo. Porém, apesar da ação eficaz sobre a endemia, para áreas com elevada parasitemia o risco de reações adversas, mesmo com considerada redução na dosagem de DEC ingerida é real.

Seus efeitos indesejáveis constituem um grande inconveniente, sendo um dos principais fatores relacionados à baixa adesão da população em tratamentos em massa como ocorridos na Índia e em outros países endêmicos (OTTESEN, 1985; RAMAIAH *et al*, 2000; BABU & SATYANARAYANA, 2003; MCLAUGHLIN *et al*, 2003; BABU & KAR, 2004).

Segundo um relatório da OMS, entre 12 países que iniciaram o tratamento em massa com uma das drogas antifilarias, encontrou-se uma prevalência de reações adversas de 25,5%

no primeiro ano de tratamento, sendo 3,5% de reações adversas graves. Os sintomas mais comuns foram sonolência, dor de cabeça, náusea e desconforto gástrico (WHO, 2005)

No tratamento em massa utilizando Dietilcabamazina, na dose de 6mg/kg de peso, em Matara, Sri Lanka, em 1998 encontrou-se um percentual de 64,5% de reações adversas leves nos pacientes microfilarêmicos. Dentre os sintomas mais comuns destacou-se febre (41,9%), dor de cabeça (22,6%) e dores no corpo (16,1%) (WEERASOORIYA, 1998).

Em estudo realizado em Pondicherry, sul da Índia, Pani *et al*, (2002) encontrou uma prevalência de 53% de reações adversas com dose única de DEC 6mg/Kg, nos indivíduos microfilarêmicos. Esses sintomas não passaram do sexto dia após o tratamento e ocorreram independentemente de sexo e idade, onde os principais sintomas foram febre, dor de cabeça e mialgia que aparecem entre 2 a 24 horas após a ingestão da droga (PANI, *et al* 2002).

Durante o tratamento em massa realizado em Papua Nova Guiné, Bockarie *et al* (2002) registrou uma prevalência de 11% de reações adversas no primeiro ano de tratamento.

No Haiti, a prevalência de efeitos adversos foi de 24% na população que fez uso de DEC e Albendazol ou DEC isolada (MCLAUGHIN *et al*, 2003).

Em 1994, Dreyer *et al*, realizando estudo em pacientes micro e amicrofilarêmicos onde estes receberam doses de DEC que variaram entre 1 e 6 mg/kg, observou que reações adversas ocorriam independente do *status* infeccioso do indivíduo, com uma maior ou menor dosagem. As reações variaram segundo intensidade, em leves, moderadas e graves, de acordo com, o número de microfilárias circulantes e à dosagem de droga ingerida.

Babu *et al*, (2006), acompanhando o tratamento em massa de 2002 a 2004, em Orissa, Índia, com dose única de DEC, encontrou uma prevalência de reações adversas na população de 15,5% e 16,5% nos dois anos de tratamento, respectivamente. Com base na observação da ocorrência de reações adversas em diferentes países, utilizando diferentes esquemas

terapêuticos conclui-se que houve uma variação na magnitude do problema na população tratada nas diferentes áreas (Quadro 3).

Quadro 3 - Reações adversas após uso de DEC em tratamentos em massa segundo região e prevalência da reação.

REGIÃO	PREVALÊNCIA
Papua Nova Guiné (1º ano de tratamento) (BOCKARIE et al, 2002)	11%
Haiti (DEC + Albendazol) (MCLAUGHIN et al, 2003)	23%
Orissa-Índia (BABU et al, 2006)	15,5%, (2002) e 16,5%, (2004)
Pondicherry – Índia (PANI, 2002)	53% (em microfilarêmicos)

Os sintomas mais freqüentemente observados em tratamento em massa com DEC são considerados de baixa ou nenhuma letalidade, não tendo sido notificado até a década de 80 nenhum caso fatal.

Sintomas como sonolência, náusea, desconforto gástrico, iniciam-se em geral duas horas após a ingestão da droga e estão associadas à toxicidade química. Manifestações como febre, cefaléia, artralgia, astenia e vômitos são classificados como reações sistêmicas, ocorrem geralmente 72 horas após a ingestão da DEC e estão associadas à morte abrupta das microfilárias. Quanto a sintomas como linfedema, reação escrotal, urticária, adenite, funiculite, epididimite, linfangite, são classificados como reações locais e ocorrem aproximadamente entre o terceiro e quinto dia após a ingestão da DEC, em consequência da morte do verme adulto no vaso linfático (HAWKING, 1979; OTESSSEN, 1985; DREYER *et al*, 1994; ANDRADE *et al*, 1995, 1997; NORÕES *et al*, 1997).

Em Papua Nova Guiné, os sintomas mais freqüentes foram mialgia, dor de cabeça, moleza e sonolência (BOCKARIE *et al*, 2002).

No estudo realizado por Dreyer *et al*, (1994) os sintomas mais freqüentes foram sonolência, desconforto gástrico e náusea e ocorreram tanto em micro como em amicrofilarêmicos, independente de carga parasitária, porém relacionada à dose de DEC ingerida. (DREYER, *et al*, 1994).

As reações adversas a DEC descritas na literatura são em sua maioria leves, as reações graves, que necessitam de um manejo clínico e esporadicamente internamento hospitalar, ocorre em baixa freqüência. Em 2005 em tratamento em massa realizado na Índia, Kapa *et al*, (2005), relataram a ocorrência de reações adversas graves e de casos fatais associados ao uso de DEC (6mg/kg). Após a investigação desses eventos foi visto que as mortes estavam associadas a problemas operacionais relacionados à falta de controle de qualidade da droga distribuída, a larga expansão do tratamento em massa no país, que neste ano tratou 353 milhões de pessoas em 170 localidades. Aliada a esse problema houve inadequada capacitação dos profissionais de saúde e uma deficiente organização da rede de assistência, bem como devido a desinformação da população que buscou o tratamento de forma indiscriminada.

Segundo um Comitê de Especialistas, do PGELF, as reações adversas ocorridas nos diversos tratamentos em massa desde o início do programa, estavam dentro do estimado, não representando riscos à população. Esse Comitê recomenda a vigilância passiva para identificação de reações graves, que levem à: morte, condição de risco à saúde, hospitalização, incapacidade física persistente, anomalia congênita, câncer e overdose (acidental) para novas áreas de tratamento (WHO, 2005).

Fatores como, o acesso da população a serviços de saúde, a não organização dos serviços e o despreparo dos profissionais no atendimento clínico de indivíduos com reações adversas contribuem para a baixa adesão da população. (OTESSEN, 2002; BABU & SATYANARAYANA, 2003). Entretanto, as reações adversas constituem-se um dos

principais problemas que levam a redução da aceitação da população aos tratamentos anuais, comprometendo o percentual de cobertura do programa necessário a eliminação da transmissão da doença (MCLAUGHLIN *et al*, 2003; BABU *et al*, 2006).

A estratégia de tratamento em massa, então, só deve ser implantada após cuidadoso planejamento operacional, levando-se em consideração a situação epidemiológica local da endemia, o acesso da comunidade aos serviços de saúde, bem como as particularidades biológicas da população.

O uso de uma substância quimioterápica em uma ação coletiva requer um nível máximo de segurança para que o efeito esperado seja satisfatório e o risco de reações adversas à droga possa ser controlado.

Nesse contexto, o monitoramento das reações adversas é fundamental para conhecer o padrão, a velocidade e a indisposição gerados pelo uso das drogas, auxiliar no estabelecimento da relação causal, além de possibilitar seu manejo e utilização com segurança (EDWARDS & ARONSON, 2000).

O monitoramento das reações realizado pela vigilância ativa, que capta a magnitude dessas manifestações, e da vigilância passiva que detecta os casos graves, deve ser parte integrante das ações operativas dos programas de controle dos tratamentos em massa.

2 – JUSTIFICATIVA

A Dietilcarbamazina, um antiparasitário derivado da piperazina, é a droga de escolha para o tratamento da filariose há mais de 50 anos, porém, reações adversas podem surgir após sua ingestão (OTTESEN, 1985). Embora essas reações adversas sejam em sua maioria leves, existe apreensão por parte das autoridades sanitárias locais em implantar esta estratégia de tratamento em massa devido a este problema. Estudos de reações adversas em tratamento individuais já foram relatados, porém em tratamentos em massa ainda são escassos. (MCLAUGHLIN *et al*, 2003).

Segundo preconiza a OMS, a eficácia do tratamento em massa esta condicionada a sua cobertura, que deve atingir no mínimo 80% da população elegível.

As reações adversas podem interferir diretamente na cobertura e na aceitação da população, sendo sua ocorrência um dos principais fatores que levam ao abandono dos tratamentos e ao insucesso dos programas de controle (BADU & KAR, 2004). Estruturar um sistema de vigilância para o acompanhar e intervir na ocorrência de reações adversas secundárias ao uso da DEC, principalmente na população em geral, é de extrema importância para o sucesso da estratégia de tratamento em massa. (MCLAUGHLIN *et al*, 2003).

Frente à perspectiva de adoção dessa estratégia de tratamento nas áreas de alta endemicidade do Recife, é primordial dimensionar o risco da ocorrência de reações adversas, adequando e preparando a rede de assistência à saúde para o atendimento as pessoas que venham a apresentar reações, principalmente as de maior gravidade; gerar segurança quanto a sua utilização em tratamentos em massa, bem como avaliar, e se necessário, adequar o esquema terapêutico preconizado pela OMS com vistas a definição de um esquema eficaz, porém seguro para o tratamento da população.

3 – OBJETIVOS

3 – OBJETIVOS

3.1 – Geral

Descrever a magnitude, distribuição e tipo de reações adversas, após o tratamento em massa com a Dietilcarbamazina, em duas áreas endêmicas de filariose linfática localizadas no município do Recife.

3.2 – Específicos

1. Estimar a prevalência de reações adversas (RA) após o uso de DEC, segundo as características da população;
2. Analisar a distribuição das RA após uso da DEC, segundo as áreas do estudo e o esquema terapêutico adotado;
3. Descrever as RA e após uso da DEC, segundo tipo de manifestação, e gravidade.

4 – METODOLOGIA

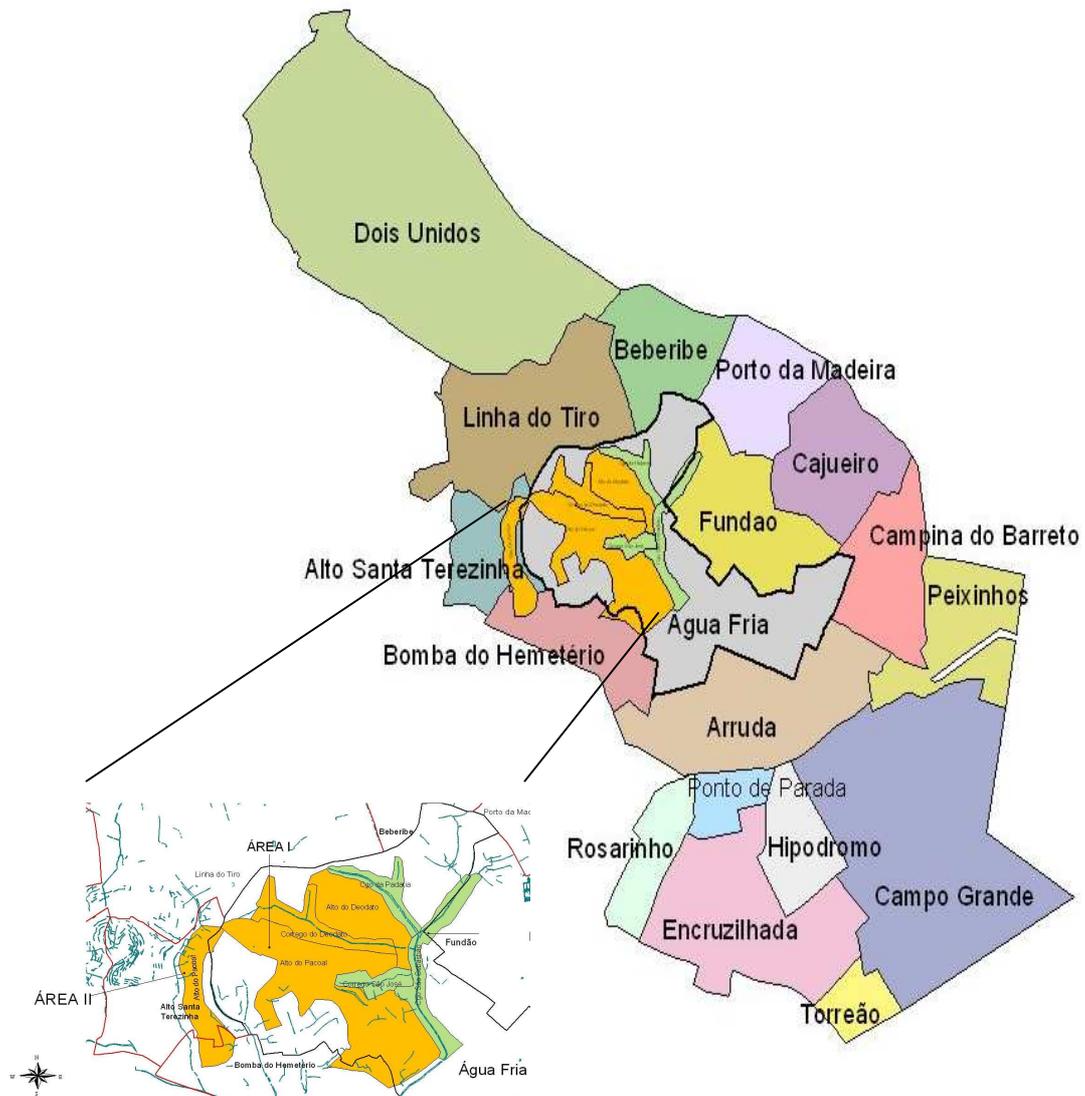
4 – METODOLOGIA

4.1 – Caracterização da área

O estudo foi realizado em duas áreas endêmicas de filariose linfática, localizadas no Distrito Sanitário II, zona norte do município de Recife, Pernambuco (Figura 2), que receberam a primeira dose única anual de tratamento em massa, dentre as quatro doses previstas pelo Programa de Controle da Filariose no município.

Figura 2 – Mapa do Distrito Sanitário II.

Destaque: Área I e II – áreas de vigilância de reações adversas



Fonte: DS II, GIS30/Arcviel w.

A área I corresponde às comunidades do Córrego do Deodato, Alto do Deodato e Alto do Pascoal, do bairro de Água Fria (figura 2), território de abrangência de seis equipes do Programa de Saúde da Família (PSF). Esta área, localizada na interseção dos bairros de Água Fria e Alto de Santa Terezinha, tem uma população de 20.891 habitantes. Apresenta-se como área de morro, com relevo acidentado, sendo cortada por vários córregos e canais. A ocupação do espaço aconteceu de forma desordenada sendo esta área carente de saneamento básico e com moradias em precária situação de habitação (FIBGE, 2000; Sistema Informação da Atenção Básica (SIAB/ DS II, 2003). A população é em sua maioria jovem, com renda média mensal de R\$ 391,47 e 15,5% dos moradores instrução ou com menos de um ano de estudo, possui elevada densidade populacional e indicadores epidemiológicos que a caracteriza como área de risco sócio-ambiental (SIAB/ DS II, 2003; SINAN-DSII, 2003). Em 2003, foi realizado um inquérito pré-intervenção ao tratamento em uma amostra de 2.249 pessoas residentes nesta área, sendo encontrada uma prevalência média microfilaremia de 5,5% e a média da densidade microfilarêmica de 55,1 mf/ml (SANTOS, 2005).

Foram tratados com a primeira dose de DEC, moradores de ambos os sexos, a partir de quatro anos de idade, em novembro de 2003. Nesta área foi realizado o esquema terapêutico preconizado pela OMS, de 6mg/kg/dose, conforme apresentado no Quadro 4. A dose administrada variou de acordo com a faixa etária, utilizando como base de cálculo o peso estimado para a média de idade de cada grupo, para sexo masculino, utilizando o percentil 25 da curva do NCHS, independente do sexo.

A área II, situada na zona oeste da comunidade do Alto do Pascoal, está localizada no bairro de Alto Santa Terezinha (figura 2), apresenta as mesmas características sócio-ambientais da área I. Possui uma população de 3.332 habitantes e é território de abrangência de uma equipe do PSF. Os moradores desta área receberam a primeira dose de DEC em setembro de 2004, tendo sido utilizado um outro esquema terapêutico (Quadro 5) que levou

em consideração as diferenças de média de peso estimadas para cada sexo. Dessa forma, para o cálculo das doses médias de DEC por quilograma de peso, foram utilizadas as tabelas de crescimento do NCHS.

O peso médio para o grupo foi obtido mediante:

- O cálculo da média de idade para o grupo.
- O peso esperado para a média de idade calculada para o percentil 25 da curva de crescimento do NCHS (o percentil 25 foi considerado, levando-se em conta as precárias condições sócio-econômicas da população alvo do tratamento e, portanto, com estado nutricional menos satisfatório que a população de melhor renda).

Quadro 4: Peso médio, dose de DEC por comprimidos e dose média de DEC (por kg) segundo faixa etária e sexo. Área I, 2003.

Idade (anos)	Peso médio p/25 - NCHS (kg) (ambos sexos)	Dose de DEC em mg (comp. 50mg)	DEC Dose média (mg/kg)	
			Masculino	Feminino
4 - 6	17	100	5,9	5,9
7 - 10	25	150	6,0	6,3
11 - 14	38	200	5,3	5,3
15 - 17	55	250	4,5	5,2
> 18	60	300	5,5	6,0

Quadro 5 – Peso médio, dose de DEC por comprimidos e dose média de DEC (por kg) segundo faixa etária e sexo. Área II, 2004.

Grupo Etário (em anos)	Masculino			Feminino		
	Peso médio p/25 NCHS (kg)	Dose de DEC em mg (comp. 50mg)	DEC Dose média (mg/kg)	Peso médio p/25 NCHS (kg)	Dose de DEC em mg (comp. 50mg)	DEC Dose média (mg/kg)
4 – 6	17	100	5,9	17	100	5,8
7 – 10	25	150	6,0	24	150	6,3
11 – 14	38	200	5,3	38	200	5,2
15 – 17	55	250	4,5	48	200	4,2
> 18	60	300	5,5	50	250	5,0

4.2 – Desenho do estudo

A pesquisa foi composta por um estudo de prevalência, que teve por objetivo estimar a prevalência de reações adversas na população (vigilância ativa aos casos), e por um estudo do tipo série de casos, que teve por objetivo descrever os casos de reação adversa notificados pelos profissionais de saúde nas unidades de saúde referência (vigilância passiva).

4.3 – Cálculo da Amostra para o estudo de Prevalência

A amostra foi calculada por meio do programa EPI-INFO, versão 6.0, no módulo STATCALC (DEAN, *et al*, 1994). O tamanho da amostra para as áreas I e II, foi calculado com base nos seguintes parâmetros:

- **Área I:**

% esperado de efeitos adversos: 10%;

Erro padrão: 3%

Intervalo de confiança de 95%.

Efeito do desenho (“design effect”): 1.5

- **Área II:**

% esperado de efeitos adversos: 10%

Erro padrão: 3%

Intervalo de confiança de 95%

Efeito do desenho (“design effect”): 1.2

Dessa forma, o tamanho da amostra para a área I foi de 566 indivíduos, enquanto que o *n* calculado para a Área II foi de 414 indivíduos. O sorteio dos moradores foi realizado mediante uma seleção aleatória e sistemática dos domicílios em cada área. Para tanto, primeiramente estimou-se o número de domicílios a serem visitados, admitindo-se uma média

de três moradores elegíveis para o tratamento em cada domicílio. Em seguida, calculou-se a amplitude do intervalo amostral efetuando-se a divisão do número total de domicílios existentes na área pelo número de domicílios a ser sorteado ($I=N/n$).

Finalmente, de posse da listagem dos domicílios fornecida pelo PSF sorteou-se o ponto inicial da contagem (primeiro domicílio) e em seguida procedeu-se à seleção sistemática dos domicílios.

4.4 – População de estudo

Fizeram parte do estudo todos os moradores das áreas com idade a partir de quatro anos, residentes nos domicílios sorteados em cada área e que tomaram DEC no tratamento em massa.

Área I

Sorteados 152 domicílios;

Onde residiam 692 moradores;

Destas 438 tomaram DEC.

Área II

Sorteados 85 domicílios;

Onde residiam 433 moradores;

Destes 365 tomaram DEC.

4.5 – Coleta dos dados:

4.5.1 – Estudo de Prevalência (Vigilância ativa)

Os dados foram coletados mediante a aplicação de um questionário padronizado, por uma equipe de enfermeiros, médicos e estudantes de graduação previamente treinados, que aplicaram um questionário padronizado (Anexo 1) durante visitas realizadas aos domicílios sorteados. Na área I, a obtenção das informações sobre as reações adversas foi efetuada em dois momentos. A primeira visita, realizada entre o segundo e terceiro dia após o tratamento com DEC, teve como objetivo obter informações sobre a ocorrência de reações ocorridas nas primeiras 72 horas após o tratamento, e uma segunda visita, realizada entre o quinto e oitavo dia pós-ingestão da DEC, para identificar reações surgidas mais tardiamente, particularmente reações locais secundárias à morte do verme adulto. Na área II, por questões operacionais, foi realizada apenas uma visita domiciliar entre o segundo e terceiro dia após o tratamento, utilizando-se apenas a primeira parte do questionário padronizado (Anexo 2).

4.5.2 – Estudo de Série de Casos (Vigilância passiva)

A vigilância passiva das reações adversas foi realizada nas duas áreas de tratamento em massa. Os moradores das áreas de tratamento foram orientados a procurar às unidades de referência para o atendimento aos casos de reações adversas em caso de necessidade de intervenção médica. No primeiro ano de tratamento em massa realizado em 2003, correspondendo a área de abrangência de 6 equipes de saúde da família, com uma população de 20.891 habitantes. Em 2004 a população correspondeu a 24.923 pessoas sendo 21.591 da área I e 3.332 da área II.

Os dados foram obtidos por meio da ficha de notificação de reações adversas (Anexo 3), que foram preenchidas pelos profissionais das unidades de saúde de referência quando do atendimento clínico de pessoas com quadros sugestivos de RA ao uso da DEC pós o tratamento em massa. Esta vigilância se estendeu por um período de 10 dias após o tratamento.

A adoção desta ficha nas unidades de atenção à saúde do DS II ocorreu após treinamento aos profissionais de saúde, enfatizando aspectos do tratamento em massa, assim como, as reações adversas pós-uso da DEC. As unidades de referência foram as Unidades de Saúde de média complexidade (02), e as Unidades de Saúde da Família (02) das áreas de tratamento do DS II.

4.6 – Definição e categorização das variáveis

4.6.1 – Variáveis dependentes

4.6.1.1 – Reação adversa ao uso da DEC: casos de reações referidas pelo morador após a ingestão da droga. Foram definidos como presença de reações adversas o relato dos seguintes sintomas:

- Cefaléia: dor de cabeça;
- Febre: queixa de corpo esquentado;
- Astenia: se o entrevistado referiu perda de apetite;
- Tontura: sensação de desequilíbrio;
- Sudorese: suor frio e ou profuso;
- Artralgia: dor nas articulações;
- Mialgia: Dor no corpo;

- Letargia: fraqueza;
- Sonolência: sensação de sono;
- Náusea: vontade de vomitar;
- Vômito: Eliminação de conteúdo gástrico;
- Desconforto gástrico: Dor na barriga;
- Diarréia: aumento do número de evacuações;
- Linfedema: edema mole em membros;
- Reação escrotal: queixa de dor, vermelhidão ou inchaço no testículo;
- Urticária: coceira no corpo;
- Adenite: Inflamação aguda de gânglios linfáticos;
- Asma brônquica: sensação de falta de ar;
- Abscessos linfáticos: tumoração, vermelhidão e dor em membros ou gânglios;
- Linfangite: Inflamação do vaso linfático (vergão avermelhado face interna de membros);
- Oclusão intestinal:
- Eliminação de vermes:

4.6.1.2 – Tipo de reação:

4.6.1.2.1 – Sistêmica: relato de febre; cefaléia; sonolência; tontura; artralgia; mialgia; náusea; vômito; dor abdominal; urticária; oclusão intestinal; asma brônquica.

4.6.1.2.2 – Local: relato de linfangite; linfadenite; linfedema; abscesso linfático; reação escrotal (orquite; epididimite).

4.6.1.3 – Gravidade da reação:

Os sintomas foram classificados como, leves, moderados e graves de acordo com o grau de interferência destes nas atividades diárias dos indivíduos, uma adaptação da classificação proposta Haarbrink (1999).

- **Reação adversa leve:** manifestação que não interferem com as atividades diárias do indivíduo; sonolência, tontura, astenia, sudorese, eliminação de vermes.
- **Reação adversa moderada:** aquelas que interferem com as atividades diárias do indivíduo; cefaléia, artralgia, letargia, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia.
- **Reação adversa grave:** foram consideradas reações graves aquelas que impedem as atividades diárias do indivíduo e ou necessitem de avaliação médica para tratamento ou hospitalização; febre, urticária, asma, obstrução intestinal, reação escrotal (orquite, epididimite), adenite, linfangite, adenolinfangite, linfedema, abscesso.

4.6.2 – Variáveis independentes:

4.6.2.1 – Sexo: Foram estudadas pessoas de ambos os sexos, categorizadas como:

1. Masculino;
2. Feminino

4.6.2.2 – Idade: A idade dos indivíduos foi registrada em anos e analisadas de acordo com os seguintes grupos etários:

Menores de 14 anos

De 15 a 44 anos

Maiores de 45 anos

4.7 – Processamento e análise dos dados

A criação dos bancos, entrada e análise dos dados foram realizadas utilizando o programa Epi-Info 6.0, posteriormente foi realizada uma análise de consistência das informações através do ANALYSES.

Estimou-se a prevalência de efeitos adversos e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, segundo área de tratamento e características da população (idade e sexo). A associação entre as variáveis foi obtida mediante o cálculo da Razão de prevalência, diferença de prevalência, Intervalo de Confiança de 95% e valor de p , a um nível de significância de 0,05%.

Para garantir a comparabilidade entre as áreas, no cálculo da diferença de prevalência entre as áreas, consideraram-se apenas os casos de reações adversas identificados na primeira visita domiciliar.

Os dados da vigilância passiva (série de casos) foram descritos segundo o tipo e gravidade das reações adversas, sexo e grupo etário.

4.8 – Problemas Metodológicos

Uma das possíveis limitações do estudo é o viés de aferição, que consiste na possibilidade de erro na verificação da resposta devido ao prévio conhecimento pelo

entrevistado e pelo entrevistador do efeito investigado, uso de DEC e possibilidade de reações adversas. Esse problema pode ter superestimado a prevalência das reações.

4.9 – Considerações Éticas

Todas as pessoas dos domicílios sorteados foram informadas sobre os objetivos da pesquisa, convidadas a participar e assinar um termo de consentimento (Anexo 4). O atendimento médico foi garantido nas unidades de saúde das áreas de tratamento, nas unidades de saúde de referência da Secretaria Municipal de Saúde do Recife, as pessoas que apresentaram reações adversas pós-ingestão da DEC.

A pesquisa foi devidamente encaminhada ao SEP sendo aprovado segundo parecer. (Anexo 5).

5 – RESULTADOS

5.1 – Vigilância Ativa

Um total de 803 pessoas participou do estudo em ambas as áreas. Dentre estas, 163 (20,3%) referiram a presença de algum sinal ou sintoma atribuído ao uso da DEC.

Na área I, entre as 692 pessoas residentes nos 152 domicílios sorteados, 487 haviam tomado DEC e destas, 438 (90,0%) foram entrevistadas, sendo 207 (47,3%) do sexo masculino e 231 (52,7%) do sexo feminino. Nesta área, um total de 104 indivíduos referiu reações adversas, obtendo-se uma prevalência de 23,6% (IC de 95%:19,11-29,49).

Na área II, entre os 433 indivíduos residentes nos 85 domicílios sorteados, 365 (84,3%) tomaram DEC e foram entrevistados. Dentre estes, 168 (46,0%) foram do sexo masculino e 197 (54,0%) do sexo feminino. Entre os moradores desta área, 59 referiram algum sinal ou sintoma secundário ao uso da DEC, tendo-se encontrado uma prevalência de 16,2% (IC de 95%: 11,89-21,53).

Com relação ao sexo, na área I, a prevalência de reações adversas no sexo feminino foi significativamente mais elevada do que a prevalência de reações adversas no sexo masculino (Razão de prevalência = 1,77; IC de 95%: 1,23-2,53). Na área II, embora a prevalência de reações adversas tenha sido mais elevada no sexo feminino quando comparada ao sexo masculino, não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa (Razão de prevalência = 1,43; IC de 95%: 0,88-2,83) (Tabela 1).

Em relação à idade, não se constatou diferença estatisticamente significativa entre os grupos etários, quanto à frequência de reações adversas em ambas às áreas (Tabela 1).

Tabela 1 – Prevalência de reações adversas, razão de prevalência e valor de *p*, após dose única de tratamento em massa com DEC, segundo sexo e grupo etário ocorridos na Área I e II, DS II- Recife, 2003 -2004.

Variáveis	Área I				Área II				
	População de estudo	Nº casos (%)	Razão de Prevalência e IC de 95%	Valor de <i>p</i>	População de estudo	Nº casos (%)	Razão de Prevalência e IC de 95%	Valor de <i>p</i>	
Sexo	Masculino	207	35 (16,9)	1,00	0,0021	168	22 (13,1)	1	0,1840
	Feminino	231	69 (29,9)	1,77 (1,23 - 2,53)		197	37 (18,8)	1,43 (0,88 - 2,83)	
Grupo Etário (anos)	≤14	119	25 (21,0)	1,00	0,7283	111	13 (11,7)	1	0,4760
	15 – 44	232	56 (24,2)	0,87 (0,57 - 1,31)		191	34 (17,8)	0,66 (0,36 - 1,19)	
	≥ 45	87	22 (25,3)	0,83 (0,50 - 1,37)		63	12 (19,0)	0,61 (0,30 - 1,26)	

Comparando-se as prevalências de reações adversas encontradas nas áreas I e II, constatou-se um excesso de prevalência de reações de 7,6%, na área I, em relação à área II, sendo esta diferença estatisticamente significante (Tabela 2).

Tabela 2 – Prevalência de reações adversas após tratamento em massa com dose única de DEC, ocorridos na Área I e II – DS II - Recife, 2003-2004.

Área	População estudada	Nº de casos	Prevalência e IC de 95%	Diferença de prevalência e IC de 95%	χ^2 Pearson	Valor de <i>p</i>
I	438	104	23,6 (19,11 – 29,49)	7,58 (2,09 – 13,96)	7,07	0,0078
II	365	59	16,2 (11,89 – 21,53)			

Comparando-se a diferença de prevalência quanto ao sexo, observou-se um excesso de prevalência entre as mulheres de 11,1% na área I em relação à área II, tendo sido a diferença estatisticamente significativa. Entre os homens, a diferença de prevalência entre as duas áreas de 3,8% não foi estatisticamente significativa. (Tabela 3).

Tabela 3 – Diferença de prevalência Intervalo de Confiança de 95% e valor de *p*, após tratamento em massa com dose única de DEC, segundo sexo, ocorrida na Área I em relação à Área II - DS II, Recife-2003-2004.

Variável	Área I		Área II		Diferença de Prevalência Área I versus Área II (%)	IC de 95%	Valor de <i>p</i>
	População	Nº casos (%)	População	Nº casos (%)			
Feminino	231	69 (29,9)	197	37 (18,8)	11,1	(3,1-19,1)	0,008
Masculino	207	35(16,9)	168	22 (13,1)	3,8	(3,4 -11,0)	0,379

Com relação ao tipo de reação adversa, entre o total de reações referidas em ambas as áreas (225), constatou-se um maior percentual de reações sistêmicas (97,3%). Quanto às reações locais, foram referidas apenas seis reações (2,6%). Em ambas as áreas, as queixas mais referidas foram à sonolência (31,1%), seguida por náusea (15,5%) e cefaléia (14,2%) (Tabela 4).

Analisando separadamente as duas áreas, verificou-se que os sintomas mais freqüentemente relatados na área I foram à sonolência (28,3%), seguida pela cefaléia (16,7%) e náusea (16,1%). Na área II, as manifestações mais freqüentes foram sonolência (36,7%), náusea (13,2%), cefaléia (8,8%) e febre (8,8%) (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição das reações adversas, após dose única de tratamento em massa com DEC, segundo tipo, referido nas Áreas I e II, DS II – Recife, 2003-2004.

Reações adversas	Área I		Área II		Total	
	N*	%	N*	%	N*	%
<i>Sistêmicas</i>	155	98,7	64	94,1	219	97,3
Anorexia	2	1,3	1	1,5	3	1,3
Artralgia	10	4,5	3	4,41	13	5,7
Calafrio	4	3,2	1	1,5	5	2,2
Cefaléia	26	16,7	6	8,8	32	14,2
Desconforto gástrico	8	5,1	4	5,8	12	5,3
Eliminação de vermes	1	0,6	1	1,5	2	0,8
Febre	7	4,5	6	8,8	13	5,7
Letargia	1	1,3	-	-	1	0,4
Náusea	26	16,1	9	13,2	35	15,5
Sonolência	45	28,3	25	36,7	70	31,1
Sudorese	6	4,5	-	-	6	2,6
Tontura	16	10,3	2	2,9	18	8
Urticária	1	0,6	4	5,8	5	2,2
Vomito	2	1,3	2	2,9	4	1,7
<i>Locais</i>	2	1,3	4	5,8	6	2,6
Reação escrotal	2	1,3	1	1,5	4	1,7
Abscesso	-	-	1	1,5	1	0,4
Linfangite	-	-	1	1,5	1	0,4
Linfedema	-	-	1	1,5	1	0,4
Total	157	100,0	68	100,0	225	100,0

* mais de um sintoma por indivíduo

Quanto ao sexo, considerando ambas as áreas, dentre o total de manifestações referidas pelas mulheres 171, as mais freqüentes foram sonolência (20,4%), náusea (13,3%), cefaléia (8,4%), e tontura (5,8%), enquanto que nos homens, entre o total de sinais e sintomas referidos, verificou-se uma maior freqüência de sonolência (11,5%), cefaléia (5,8%), tontura (3,1%) e febre (3,1%).

Segundo o nível de gravidade das manifestações, as reações leves predominaram em ambas às áreas, tendo representado 49,7% das reações, na área I, e 48,5%, na área II. As reações adversas moderadas nas áreas I e II constituíram 43,9% e 30,9%, das queixas, respectivamente. Quanto às reações classificadas como graves, encontrou-se um percentual de 6,4%, na área I, e de 20,6%, na área II, (Tabela 5).

Tabela 5 – Freqüência de efeitos adversos, após dose única de tratamento em massa com DEC, segundo gravidade da manifestação nas Áreas I e II, DS II – Recife, 2003-2004.

Gravidade da manifestação	Área I		Área II		Total	
	N*	%	N*	%	N*	%
Leve	78	49,7	33	48,5	111	49,3
Moderada	69	43,9	21	30,9	90	40
Grave	10	6,4	14	20,6	35	15,5
<i>Total</i>	<i>157</i>	<i>100,0</i>	<i>68</i>	<i>100,0</i>	<i>225</i>	<i>100,0</i>

* Mais de um sintoma por indivíduo

Em relação ao número de sinais ou sintomas referidos pela população, na área I, 96 pessoas (92,3%) referiram entre 1 a 3 sintomas, 5 (4,8%) entre 4 a 5 sintomas e 3 (2,9%) mais de 5 sintomas. Na área II, 57 (96,6%) pessoas referiram de 1 a 3 sintomas e 2 (3,4%) entre 4 e 5 sintomas, nenhuma referiu mais de 5 sintomas. (Tabela 6).

Tabela 6 – Número de manifestações referidas por indivíduo, após dose única de tratamento em massa com DEC Áreas I e II, DS II – Recife, 2003-2004.

Número de manifestações	Área I		Área II		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
1 - 3	96	92,3	57	96,6	153	93,8
4 - 5	5	4,8	2	3,4	7	4,3
≥ 5	3	2,9	0	0	3	1,8
<i>Total</i>	<i>104</i>	<i>100,0</i>	<i>59</i>	<i>100,0</i>	<i>163</i>	<i>100,0</i>

5.2 – Vigilância Passiva

No primeiro ano de tratamento realizado em 2003, correspondendo à área de abrangência de seis equipes de saúde da família, com uma população de 20.891 habitantes da área I, 18.491 tomaram DEC. A vigilância passiva notificou neste ano 58 casos de reações adversas. No segundo ano, com uma população de 24.923 pessoas, correspondendo à 21.591 na área I e 3.332 na área II, foi tratada uma população de 20.882 tendo-se notificado 33 casos de reações adversas em 2004 (Tabela 7).

Tabela 7 – Vigilância passiva: distribuição da população das áreas, população tratada e casos notificados, após tratamento com dose única de DEC em 2003-2004, DS II - Recife.

Ano	População da Área	População Tratada	Nº de casos notificados
2003	20.891	18.491	58
2004	3.332	2.391	33

Do total de casos de reações adversas, atendidos nos serviços de saúde de referência, em 2003 (58), houve uma maior proporção de notificações entre as mulheres (67,3%), nos

homens, este percentual foi de 32,7%. Em 2004, este padrão não se modificou, tendo, a notificação de reações nas mulheres, representado um percentual de (57,6%) e (42,4%) nos homens. (Tabela 8)

Tabela 8 – Vigilância passiva: distribuição das reações adversas notificadas, segundo grupo sexo após tratamento com dose única de DEC em 2003-2004, DS II - Recife.

Sexo	2003		2004	
	(n)	%	(n)	%
Masculino	19	32,7	14	42,4
Feminino	39	67,3	19	57,6
<i>Total</i>	58	100,0	33	100,0

Ao se analisar a distribuição dos casos notificados em 2003, segundo grupo etário, entre os 58 casos notificados, 22 (37,9%) eram menores de 14 anos, 22 (37,9%) tinham idade entre 15 e 44 anos e 14 (24,1) eram maiores de 45 anos. Em 2004, dos 33 casos notificados 18 (54,5%) ocorreram em menores de 14 anos, 12 casos (36,3%) em indivíduos entre 15 e 44 anos e 3 (9,0%) tinham mais de 45 anos de idade (Tabela 9).

Tabela 9 – Vigilância passiva: distribuição das reações adversas notificadas, segundo grupo etário após tratamento com dose única de DEC em 2003-2004, DS II - Recife.

Grupo Etário	2003		2004	
	(n)	%	(n)	%
≤14	22	37,9	18	54,5
15 - 44	22	37,9	12	36,3
≥ 45	14	24,1	3	9
<i>Total</i>	58	100,0	33	100,0

Em 2003, a procura aos serviços de saúde ocorreu principalmente devido a reações sistêmicas (92,6%), dentre as quais as mais freqüentes foram à cefaléia (15,8%), tontura (12,0%), astenia (11,0%), náusea (10,6%) e febre (10,10%). Dentre as queixas de reações locais registradas, a mais freqüente foi a orquite (6), seguido pelo linfedema (5), adenite (3), epididimite (3) (Tabela 10). Ainda em relação à forma e tipo de reação, a vigilância passiva notificou, neste ano, 10 casos de eliminação de ascaris, a maioria crianças com idade entre 6 e 9 anos.

Tabela 10 – Vigilância passiva: distribuição das reações adversas notificadas, após tratamento em massa com DEC, segundo tipo em 2003-2004, DS II - Recife.

Reações adversas	2004		2005	
	(n *)	%	(n *)	%
<i>Sistêmicas</i>	227	92,6	111	94,8
Asma	1	0,4	2	1,8
Urticária	5	2,2	3	2,7
Sudorese	8	3,5	4	3,6
Sonolência	16	7,0	17	15,3
Vômito	21	9,2	11	9,9
Febre	23	10,1	10	9,0
Nausea	24	10,6	13	11,7
Astenia	25	11,0	13	11,7
Tontura	27	12,0	10	9,0
Cefaléia	36	15,8	19	17,1
Diarréia	1	0,4	0	0
Eliminação de vermes	10	4,4	2	1,8
Oclusão Intestinal	-	0	2	1,8
Dor no corpo	8	3,5	3	2,7
Artralgia	6	2,6	1	0,9
Dor abdominal	16	7,0	3	2,7
Anúria	-	0	1	0,9
<i>Locais</i>	18	7,4	6	5,2
Funiculite	0	0	1	16,6
Abcesso	1	5,5	1	16,6
Epididimite	3	16,6	1	16,6
Adenite	3	16,6	1	16,6
Linfedema	5	27,7	1	16,6
Orquite	6	33,3	1	16,6
Total	245	100,0	117	100,0

* mais de um sintoma por indivíduo

No ano de 2004, dentre as manifestações sistêmicas notificadas (94,8%), destacou-se a cefaléia, seguido pela sonolência, náusea e astenia, vômitos, tontura e febre. Entre as 6 reações locais notificadas no período, registrou-se casos de funiculite (1), abscesso (1), epididimite (1), adenite (1), linfedema (1) e orquite (1) (Tabela 10). Neste mesmo período foram notificados dois casos de oclusão intestinal por *Ascaris* em duas crianças, ambas com 12 anos de idade, além de dois casos de eliminação de *Ascaris*, sendo que um deles ocorreu e uma mulher com 68 anos que apresentou eliminação de vermes pelo vômito.

Em relação à gravidade das reações, a maior parte dos casos foi classificada como de moderada intensidade em ambos os anos de monitoramento (Tabela 11).

Tabela 11 – Vigilância passiva: distribuição das reações adversas, após tratamento em massa com DEC, segundo grau de manifestação em 2003-2004, DS II - Recife.

Grau de manifestações	2003		2004	
	(n)	%	(n)	%
Leve	86	35,1	45	38,4
Moderada	112	46	50	43
Grave	47	19,2	22	18,8
<i>Total</i>	<i>245</i>	<i>100,0</i>	<i>117</i>	<i>100,0</i>

Quanto ao número de manifestações referidas por cada indivíduo constatou-se que em ambos os anos, a maioria dos indivíduos apresentou entre 1 a 3 manifestações (Tabela 12).

Tabela 12. Vigilância passiva: distribuição das reações adversas, após tratamento em massa com DEC. segundo número de manifestações por indivíduos em 2003-2004, DS II - Recife.

Número de manifestações	2003		2004	
	(n)	%	(n)	%
1 – 3	32	56,3	22	61,1
4 – 5	14	24,6	6	16,7
> 5	12	21	8	22,2
<i>Total</i>	<i>57</i>	<i>100,0</i>	<i>36</i>	<i>100,0</i>

6 – DISCUSSÃO

A utilização de estratégias de tratamento, como o tratamento em massa (Mass Drug Administration – MDA), para eliminação e ou erradicação da filariose linfática, conforme preconizada pela OMS para as áreas endêmicas, é hoje a principal ferramenta do Programa Global de Eliminação da Filariose, para esta doença que parasita homens e mulheres de todas as idades há mais de três séculos (WHO, 2002).

Com o início das atividades do Programa de Eliminação Global da Filariose Linfática (PEGFL), em 1999, sob a assessoria da OMS, OPAS e CDC, em 2003, 36 (43.3%) dos 83 países endêmicos no mundo já haviam concluído o terceiro e quarto ano de tratamento, seja utilizando uma droga isoladamente ou combinada a outras drogas antifilárias (WHO, 2005). Cerca de 281 milhões de comprimidos já foram distribuídos e mais de 70 milhões de pessoas vêm sendo tratadas anualmente (WHO, 2005). Segundo a ONG, *Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariases* (GAELF) o MDA deveria cobrir 350 milhões de pessoas até o ano de 2005 (MOLINEUX, & ZAGARIA, 2002).

A DEC, apesar de em algumas ocasiões, não ter uma ação definitiva sobre a parasitose em um único ciclo de tratamento, e mesmo com uma ação parcial sobre o verme adulto, ainda é a droga de escolha de vários programas de tratamento em massa, devido a maior tolerabilidade e menor ocorrência de reações adversas após a sua ingestão (ANDRADE, 1997; HAWKING, 1979).

No presente estudo foram analisadas as ocorrências de reações adversas por meio de duas estratégias de vigilância: inquérito amostral, ou seja, vigilância ativa e mediante a notificação de casos atendidos, ou seja, vigilância passiva, nas duas áreas de tratamento em massa. A utilização dessas duas estratégias permitiu obter informações mais acuradas a respeito da magnitude e gravidade dos eventos relacionados ao uso da DEC, desde que o

inquérito amostral permitiu dimensionar a ocorrência das reações adversas na população, enquanto que a vigilância passiva possibilitou a detecção dos casos mais graves.

A prevalência global de reações adversas encontradas em ambas as áreas foi relativamente semelhante à encontrada em outros estudos. McLaughlin *et al* (2003), estudando populações tratadas com DEC isolada ou DEC e Albendazol por quatro dias, no Haiti, encontrou uma prevalência de reações adversas de 24%. Em Papua Nova Guiné, Bockarie, (2002) constatou uma prevalência de 11% de reações adversas na população que ingeriu DEC em tratamentos em massa realizados entre 1994 e 1998. Em Orissa, Índia, o tratamento em massa com DEC, apenas, e utilizando DEC e Albendazol, a prevalência de reações adversas foi de 15,5% e 16,5% em 2002 e em 2004, respectivamente (BABU *et al*, 2006).

Apesar de algumas dessas áreas terem utilizado um esquema terapêutico distinto do presente estudo, HORTON *et al*, (2000 a) realizando um trabalho de revisão com base em dados da literatura sobre a ocorrência de reações adversas, conclui não haver diferenças estatisticamente significante na ocorrência de reações secundárias com o uso de DEC, seja isolada ou em combinação com outras drogas.

Neste estudo, a análise das reações adversas foi realizada em duas áreas que utilizaram esquemas terapêuticos diferenciados, onde, na área II, submetida ao tratamento em 2004, a dosagem de DEC foi ajustada de acordo com o peso médio esperado por faixa etária para ambos os sexos separadamente.

No presente estudo, verificou-se que a população feminina apresentou uma prevalência de reações adversas mais elevada que os homens. Esses achados concordam com o tratamento em massa realizado em Orissa, em 2004, onde a frequência de RA foi maior nas mulheres em relação aos homens, com uma mesma dosagem de DEC (BABU, *et al*, 2006).

Ao contrário, McLaughlin *et al* (2003) encontrou uma prevalência de reações adversas duas vezes maior nos homens que nas mulheres, sendo verificado porém que todos os homens

nesse estudo fizeram uso de DEC e Albendazol, enquanto que uma parte da população feminina utilizou apenas DEC e a outra DEC e Albendazol. Essa diferença de esquemas terapêuticos pode ter influenciado a maior frequência de reações adversas entre os homens. Em um outro estudo, realizado em Pondicherry, Índia, Reddy *et al* (2000) não encontrou diferenças estatisticamente significantes de reações adversas entre os sexos após o tratamento em massa.

Três fatores podem estar envolvidos na maior frequência de reações adversas nas mulheres deste estudo: uma maior densidade microfilarêmica entre as mulheres; uma dosagem de DEC desproporcionalmente maior para o peso médio das mulheres ou a um maior relato de queixas das mulheres em relação aos homens.

Com relação à hipótese dessa maior ocorrência ter se dado por uma densidade microfilarêmica mais elevada entre as mulheres, um inquérito parasitológico pré-intervenção realizado em uma das áreas de tratamento, a área I, observou-se que, apesar das mulheres terem apresentado médias de densidade microfilarêmica maior que nos homens, a diferença não foi estatisticamente significativa (SANTOS, 2005). Esse fato sugere que possivelmente nesta área a diferença de densidade entre os sexos não esteve associada à maior ocorrência de casos neste sexo.

Quanto à segunda hipótese de que a ocorrência de reações adversas tenha ocorrido devido a uma dose de DEC relativamente mais alta nas mulheres, esta parece ser a mais provável, uma vez que reduzidas às doses de DEC para este sexo, na área II, houve uma redução significativa da prevalência de reações adversas entre as mulheres.

Por último, a hipótese de que a maior prevalência de reações adversas entre as mulheres seja decorrente de uma possível diferença do padrão de comportamento, as quais tenderiam a referir queixas mais frequentemente que os homens, não foi possível avaliar. Todavia, ao se comparar às prevalências entre as duas áreas verificou-se que quando a dose de

DEC foi reduzida nas mulheres, na área II, à diferença entre os sexos passou a não ser estatisticamente significativa. Esse resultado sugere que possivelmente essa variação possa estar mais relacionada a dose administrada ou a uma maior sensibilidade das mulheres à droga.

Ao se comparar a prevalência de reações adversas da área I em relação a área II, constatou-se que a prevalência foi significativamente mais baixa na área II em relação a área I. Igualmente, a prevalência de reações adversas entre as mulheres foi significativamente mais baixa na área II quando comparada a área I, não se tendo observado resultado semelhante na população masculina. Esses resultados sugerem que possivelmente a menor prevalência de reações adversas na área II tenha se dado principalmente às custas de uma redução da ocorrência de reações entre as mulheres, devido à diminuição na dose de DEC nesse sexo. Dessa forma, o ajuste da dose para cada sexo nos parece uma medida adequada com vistas a redução da ocorrência de reações adversas nas estratégias de tratamento em massa.

Com relação à idade, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos etários estudados. Esses achados estão de acordo com o encontrado na maioria dos estudos descritos na literatura. Porém em Orissa, Índia, verificou-se que as reações adversas aumentaram com a idade, tanto em 2002, como em 2004 (BABU *et al*, 2006).

Conclui-se que possivelmente todas as idades são igualmente susceptíveis a reações adversas após o uso de drogas antifilarias.

Neste estudo, 97,3% das reações adversas referidas pela população estudada, foram sistêmicas e apenas 2,6% locais. O mesmo perfil foi observado em ambas as áreas, embora na área II as reações locais tenham sido o dobro da área I. Estudos realizados por Ottesen, (1985), Dreyer & Norões, (1997), verificaram que a maioria das reações após o uso da droga é sistêmica, devido a potente ação microfilaricida da DEC, enquanto que sua ação sobre o verme adulto é muitas vezes parcial. Os tratamentos em massa realizados no, Haiti, Indonésia,

Pondicherry, Taiwan, Panghu, Kinmem Islands, Matsu, Papua Nova Guiné e Orissa, confirmam esta informação, onde a maioria das reações adversas foi sistêmica (FAN, 1992; HAARBRINK *et al*, 1999; REDDY *et al*, 2000; PANI *et al*, 2002; BOCKARIE, 2002; SUPALI *et al*, 2002.)

No presente estudo, as reações adversas sistêmicas, como sonolência, náusea e cefaléia, que estão associadas à toxicidade química da droga e ou à morte do parasita foram as mais referidas em ambas as áreas. Mesmo com a redução da dosagem na área II, o padrão de reações foi semelhante. Em relação às reações locais, que em geral ocorrem mais tardiamente e estão relacionadas à morte do verme adulto, as mais referidas foram reação escrotal, abscessos, linfangite e linfedema. Na área II, o padrão de ocorrência de reações sistêmicas foi semelhante à área I. Porém, em relação às reações locais, a segunda área, apresentou uma maior frequência de reações, tendo esta situação ocorrida devido a um mesmo indivíduo que referiu mais de um sintoma local.

Fan, (1992) e Pani, *et al* (2002) em estudos realizados após tratamento em massa com DEC, em Papua Nova Guiné, observaram que os indivíduos microfilarêmicos, que fizeram uso de DEC e Ivermectina, queixaram-se principalmente de febre e cefaléia, enquanto que a população em geral referiu mais frequentemente mialgia, cefaléia e sonolência. No Recife, Dreyer *et al* (1997), observou sintomas semelhantes após ingestão de DEC em indivíduos com e sem microfilaremia.

Nos estudos descritos na literatura sobre tratamento em massa, verificamos que o padrão das reações segundo gravidade e tipo está associada à droga utilizada e a carga parasitária na população. Assim, o padrão pode se diferenciar em algumas localidades e regiões. Nas duas áreas de estudo, a maior parte das reações adversas sistêmicas referidas pela população estava relacionada à toxicidade química da droga, tendo a sonolência e a náusea sido os sintomas mais comuns. Embora a prevalência de microfilaremia, do inquérito pré-

intervenção, tenha sido maior que 5%, nas áreas, possivelmente a menor frequência de reações sistêmicas secundárias à morte do parasita, tenha se devido à média de densidade microfilarêmica de 55,1 mf/ml, considerada baixa, conforme descrito por Santos, (2005).

Em relação à gravidade das reações adversas, os estudos descrevem que a maioria é leve. Dreyer *et al*, (1997) verificou que, mesmo em indivíduos microfilarêmicos, as reações foram leves. No Haiti, as reações leves corresponderam a 91% de todas as reações (MACLAUGHIN, *et al*, 2003), padrão semelhante ao encontrado na Indonésia (SUPALI *et al*, 2002) e em Papua Nova Guiné (BOCKARIE, 2002).

No presente estudo o nível de gravidade das reações foi classificado de acordo com o grau de interferência nas atividades diárias dos indivíduos segundo proposto por Haarbrink, (1999), tendo-se observado que a proporção de reações leves foi semelhante a proporção de reações moderadas, que tiveram uma frequência muito mais elevada que as encontradas em outras áreas, onde usualmente prevaleceram as reações leves (FAN, 1992; DREYER *et al*, 1997; HAARBRINK *et al*, 1999; REDDY *et al*, 2000; PANI *et al*, 2002; BOCKARIE, 2002; SUPALI *et al*, 2002.). Essa diferença pode ter se dado por dois fatores. Um fator que poderia explicar a maior ocorrência de reações moderadas e graves na população estudada que o descrito na literatura seria uma maior carga microfilarêmica na população (DREYER *et al*, 1997; OTTESSEN, 1985). No entanto, conforme comentado anteriormente, as médias de densidade microfilarêmica na população são consideradas baixas. Um outro fator que pode ter contribuído para uma maior ocorrência de reações moderadas seria a diferença nos critérios de classificação das reações nos diversos estudos, o qual nos parece mais ser mais plausível.

Segundo o número de manifestações, verificou-se no presente estudo que a maioria dos indivíduos apresentou entre uma e três reações adversas a DEC. Concordando com esses achados, Mclaughlin, 2003, no Haiti, verificou que 61% dos homens e 39% das mulheres tiveram múltiplas reações adversas a DEC. Esse fato, porém, é esperado desde que a DEC

pode tanto ocasionar reações adversas relacionadas à toxicidade química quanto reações sistêmicas e ou locais, secundárias à morte do parasita.

Com relação à vigilância passiva, onde segundo vários autores, esta é mais sensível na detecção de casos mais graves a vigilância ativa, sendo recomendada pela OMS, apenas a estruturação dessa vigilância para os tratamentos massivos (WHO, 2005).

Sabe-se que, a procura por atendimento médico ocorre em sua maioria quando o problema de saúde ultrapassa um limite tolerável por parte do indivíduo, buscando esta assistência especializada.

Estruturar a rede de assistência para atender de forma adequada indivíduos que em tratamentos massivos venham a apresentar reações adversas graves em decorrência do uso das drogas e que necessitem de assistência médica é parte essencial das ações dos programas.

A vigilância passiva foi implantada desde o primeiro ano de tratamento em cada uma das áreas de estudo, tendo contado com a participação de profissionais de nível médio e superior treinados nas unidades de atenção básicas, especializadas e serviços de pronto atendimento de referência para as áreas de estudo.

O perfil clínico e demográfico dos casos notificados pela vigilância passiva foi semelhante ao perfil encontrado pela vigilância ativa. Quanto ao sexo, a maior parte dos atendimentos foi em mulheres em ambos os anos do estudo.

Do mesmo modo, concordando com os achados da vigilância ativa, a maior parte das manifestações notificadas foram sistêmicas. Todavia registrou-se uma maior proporção de casos de reações locais discretamente mais elevadas em relação a vigilância ativa. Essa maior proporção de casos de reações locais detectadas possivelmente foi devida a maior duração das ações de monitoramento das reações adversas nos serviços, até dez dias após o tratamento, em relação ao período de observação da vigilância ativa. Com relação ao tipo de reações, entre as manifestações sistêmicas, destacam-se a cefaléia, a tontura e a astenia, enquanto que, entre as

locais, os mais frequentes foram a orquite, a epididimite, o linfedema e a adenite. Devido às características das manifestações notificadas, estas possivelmente estiveram relacionadas à ação filaricida da droga, que desencadearia reações inflamatórias que comprometem o estado geral e ocasionam sensação de mal estar.

A vigilância passiva registrou dez casos de eliminação de *Ascaris lumbricoides* após ingestão por DEC em 2003. No ano seguinte, foram registrados dois casos de eliminação de vermes e dois casos de oclusão intestinal por ascaris. Dentre os dois casos de eliminação de vermes neste ano, um foi registrado em uma mulher 68 anos com queixa de oligúria e eliminação de *Ascaris lumbricoides* em vômito. Segundo Otessen, (1985), a morte de parasitas humanos, ocorre devido à ação da droga que é um derivado da piperazina. Na China, Zheng *et al*, (1991) observou obstrução intestinal por *Ascaris lumbricoides*, com perfuração de apêndice e morte em crianças que receberam DEC no tratamento em massa.

Quanto ao número de manifestações, não houve diferenças entre os indivíduos que participaram do inquérito e os casos atendidos, a maioria tendo apresentado entre uma a três reações adversas.

Os resultados da vigilância passiva demonstram que esse tipo de ação é útil para detectar as reações de maior gravidade, devendo ser uma atividade essencial em todos os programas de tratamento em massa.

7 – CONCLUSÕES

7 – CONCLUSÕES

No presente estudo, as reações adversas após a ingestão da DEC foram de certa forma de menor gravidade, não tendo representando risco de vida a população alvo do tratamento em massa realizado em duas áreas endêmicas do DS II, em 2003 e 2004.

Apesar da maioria das reações adversas ter sido classificada como de leve a moderada intensidade, a prevalência desses efeitos, de 23%, foi considerada elevada podendo se constituir em um fator de não aceitação do tratamento na população e por em risco a manutenção dos percentuais de coberturas anuais necessários à eliminação da transmissão da filariose linfática nas áreas endêmicas.

A maioria das reações esteve relacionada à toxicidade química da droga, portanto dose-dependente, tendo sido as reações adversas mais elevadas na população feminina.

Com a redução da dose de DEC na área II, houve uma redução na prevalência de reações adversa nessa área, principalmente à custa da redução das queixas na população feminina.

A maioria dos indivíduos apresentou múltiplas reações adversas, porém de moderada intensidade.

A vigilância passiva permitiu detectar casos de maior gravidade não identificada pela vigilância ativa, sendo as reações adversas relacionadas à morte do parasito a principal causa dos atendimentos registrados por essa vigilância, porém de moderada intensidade.

Conclui-se que o esquema terapêutico administrado na área II parece ser o mais adequado uma vez que a prevalência de reações adversas foi menor com essa dose proposta.

8 – RECOMENDAÇÕES

8 – RECOMENDAÇÕES

Estruturar as ações de farmacovigilância, principalmente de vigilância passiva com vistas à detecção e o atendimento de reações adversas mais graves;

Ajustar, quando necessário, à dosagem de DEC de acordo com certas características da população como sexo e idade;

Organizar a rede de assistência à saúde garantindo o acesso e um adequado atendimento às reações adversas ocorridas, por profissionais devidamente capacitados;

Desenvolver ações específicas de esclarecimento junto à população quanto à ocorrência de reações adversas, garantindo com isso uma maior adesão e conseqüentemente uma maior cobertura que garanta a eliminação da transmissão da filariose linfática;

9 – REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M. F. M.; **Urbanização, favelas e endemias: a produção da filariose no Recife**,. Cadernos de Saúde Pública, v. 9, n. 4, p. 487-497, Rio de Janeiro, Brasil, 1993.

ALBUQUERQUE, M. F. M; MARZOCHI, M. C.; SABROZA, P. C.; BRAGA, M. C.; PADILHA, T.; SILVA, M. C. M.; SILVA, M. R. F.; SCHINDLER, H. C.; MACIEL, M. A.; SOUZA, W.; & FURTADO, A. F.; **Bancroftian filariasis in two urban areas of Recife, Brazil: pre-control observations on infection and disease**. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 89, p. 373-377, 1995.

ARAÚJO, J.; MACIEL, A.; SILVA-FILHA, M. H.; & SILVA, S.; B.: **Controle integrado do vetor da filariose com participação comunitária, em uma área urbana do Recife, Brasil**. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, V. 12 n. 4, 1996

ANDRADE, LD., **Estudos dos Efeitos de diferentes esquemas de tratamento com dietilcarbamazina em portadores de filariose bancroftiana**. Dissertação de Mestrado. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Recife, 1997.

ANDRADE, L.D., MEDEIROS, Z., PIRES, M.L., PIMENTEL, A., ROCHA, A., FIGUEIREDO-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, v. 89, p. 319-321, 1995

BABU, B.V., SATYANARAYANA, K., **Factors responsible for coverage and compliance in mass drug administration during the programme to eliminate lymphatic in the East Godavari District, South India**. Trop. Doct., v. 33, p. 79-82, 2003

BABU, B.V., KAR, S.K., **Coverage, compliance and some operational issues of mass drug administration during the programme to eliminate lymphatic filariasis in Orissa, India**. Tropical Medicine and International Health. v. 9, n. 6, p. 702-709, 2004.

BABU, B.V; RATH, K; KERKETTA, A.S; SWAIN, B.K; MISHRA, S; KAR, S.K, **Adverse reactions following mass drug administration during the Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis in Orissa State, India**. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v.100, p. 464-469, 2006.

BANDI, C; TREES, A.J; BRATTING, N.W., **Wolbachia in filarial nematodes: evolutionary aspects and implications for the pathogenesis and treatment of filarial diseases**. Veterinary Parasitology, v. 98 p. 215-238, 2001.

BOCKARIE, M. J.; ALEXANDER, N.D.E.; HYUN, P. et al., **Randomised community-based trial of annual single dose diethylcarbamazine with or without ivermectin against Wuchereria Bancrofti infection in human beings and mosquitoes.** The Lancet, [S.l.], v. 351, p. 162-168, 1998.

BOCKARIE, M.J; TISH, D..J; KASTENS, W, et al. **Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea** . Journal Medicine. 347: 1841-1848. New England, 2002.

BUNGO, F., **Estudo de prevalência da filariose bancroftiana e Loana na vila do Buçozau, Norte de Angola.** Dissertação de Mestrado. Fundação Oswaldo Cruz. Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro, Brasil, 2002.

BUCK, A.A.,. **Filariasis In: Strickland,** Thomas, G. Hunter's Tropical Medicine, 7 Ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 713-722, 1991.

BRAGA, M.C., **Filariose Bancroftiana: contribuições ao aprimoramento das ações de vigilância e controle em áreas urbanas.** 128f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador 2002.

CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), **Recommendations of the International Task Force Disease Eradication.** MMWR 42 (No. RR-16) 1993.

DEAN, AG e cols., **Epi Info, Version 6: a word processing database, and statistics program for epidemiology on microcomputers.** Center of Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. 1994.

DREYER, G., PIRES, M. L., ANDRADE, L. D., LOPES, E., MEDEIROS, Z., TENORIO, J., COUTINHO, A., NORÕES, J., SILVA, J.F., **Tolerance of diethylcarbamazine by microfilaremic individuals in an endemic area of Bancroftian filariasis, Recife, Brasil.** Transaction of the Royal Society of Trop Med and Hygiene. v. 88 p. 232-236. 1994.

DREYER, G., NORÕES, J.,. **Dietilcarbamazina no tratamento da filariose bancroftiana.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v 30, n.3; São Paulo, 1997.

EBERHARD, M.L.; DICKERSON, J. W.; HIGHTOWER, A. W.; LAMMIE, P. J, **Bancroftian Filariasis Long-Trm effects of treatment with diethylcarbamazine in a haitian population.** American Journal Tropical Medicine and Hygiene, [S.l.],v.45, n.6, p.728-33. 1991.

EDWARDS, I.R., ARONSON, J.K., **Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management.** Lancet v. 356: 1255-1259. 2000.

FAN, P.C., **Erradication of bancroftian filariasis by dietilcarbamazine-medicated commom salt on Little Kinmen (Liehyu District), Kinmen (Quemoy) Islands, Republic of China.** Annals of Tropical Medicine and Parasitology. v. 84 – p. 25 - 33. 1990a.

FAN, P.C., **Filariasis eradication on Kinmen Proper, Kinmen (Quemoy) Islands, Republic of China.** .Acta Tropica, v. 47, p 161 - 169. 1990b.

FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, Censo Demográfico. <http://www.ibge.gov.br> , 2000.

FURTADO, A.F.; MACIEL, A.; ROCHA, A.; REGIS, L.; BRAGA, M.C. & FERREIRA, RM.R., **Controle da filariose na cidade do Recife: eficácia do tratamento em massa da população, utilizando baixas doses de dietilcarbamazina (DEC), 1983.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 27, supl. 1: p. 109. Geneva, mimeo, 1994.

GLOBAL ALLIANCE TO ELIMINATE LYMPHATIC FILARIASIS. **Proceedings of the First Meeting.** Report prepared by the Department of Communicable Diseases Control, Prevention and Eradication. World Health Organization, 1 2004.

HAARBRINK, M., TERHELL, A.J., ABADI, G.K., MITSUI, Y & YAZDANBAKSH, **Adverse reactions following diethylcarbamazine (DEC) intake in endemic normals microfilaraemics and elephantiasis patients.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 93: p. 91-96, 1999.

HAWKING, F., **Diethylcarbamazine and new compounds for the treatment of filariasis.** Advances in Pharmacology and Chemotherapy, v. 16, p. 129-194, 1979.

HORTON, J, et al., **An analysis of the safety of the single dose, two drug regimens used in programmes to eliminate lymphatic filariasis.** Parasitology Today, v. 212, p.147-160. 2000a.

HORTON, J., WITT, C., OTTESEN, E.A et al., **An analysis of the safety of the single two dung regimes used in programmes.** Parasitology, Cambridge, v. 121, p.147-160, 2000b.

HOUSTON, R. **Salt fortified with diethylcarbamazine (DEC) as an effective intervention for lymphatic filariasis, with lessons learned from SALT iodization programmes.** Parasitology, 121 p161-173, 2000.

JINGYAN, L.; ZI, C.; XIAOHANG, H.; ZHAOPING, T. **Mass treatment of Filariasis using DEC-medicated salt.**, *Journal Tropical Medicine and Hygiene*, [S.l.], v. 95, p.132-5, 1992.

KAPA, D. R.; RENGAHARI, R .and PRADEEP, K.D, **Preventing confusion about side effects is a campaign to eliminate lymphatic filariasis.** *Trends in Parasitology* v. 21 n. 7, 2005.

KESSEL, J.F., **An effective program for the control of filariasis in Tahiti.** *Bulletin of the World Health Organization*, v. 16, p. 633-644, 1957.

LAIGRET, J.; KESSEL J.F.; BAMBRIDGE, B. & ADAMS, H., **Onze ans de chimioprophilaxie par la diethylcarbamazine de la filariose lymphatique apériodique à ,** 1966.

MACIEL, A et al. **Epidemiological Study of Bancroftiam Filariasis in Recife, Northeastern Brazil Men**, *Instituto Oswaldo Cruz*, v. 91, n.4: p. 449-455, Jul./Aug. Rio de Janeiro, 1996.

MACIEL, A; FURTADO, A; MARZOCHI, K.B.F., **Perspectivas da Municipalização da filariose linfática na região metropolitana do Recife**, *Cadernos de Saúde Pública*, v. 15, n. 1, p. 195-203, Rio de Janeiro, 1999.

MACIEL, M. A.V.; MARZOCHI, K. B. F.; SILVA, E.C.; ROCHA, A.; & FURTADO, A.F.; 1994. **Estudo comparativo de áreas endêmicas de filariose bancroftiana na Região Metropolitana do Recife, Brasil.** *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 10 (suplemento 2): p. 301-309.

MEDEIROS, Z, e cols., **Wuchereria bancrofti, microfilarial density of auchtothonous cases and natural Culex infectivity rates in Northeast Brasil.** *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 95, p. 214 – 217.

MINISTERIO DA SAÚDE (MS), **O Controle das Endemias no Brasil – de 1975 a 1984 –** Brasília (DF), 1985.

_____. (MS),. **Programa de Eliminação da Filariose Linfática no Brasil.** In: SEMINARIO INTERNACIONAL SOBRE FILARIOSE. Fundação Nacional de Saúde. 1 Brasília, 1997

MOLYNEUX, D.H., TAYLOR, M.J., **Current status and future prospects of the Global Lymphatic Filariasis Programme.** *Current Opinion Infect Disease*: v. 14, n. 2, p. 155-9. Review PMID: 11979126 [PubMed - indexed for MEDLINE], 2001.

MOLYNEUX, D.H., ZAGARIA, N., **Lymphatic Filariasis elimination: progress in global programme development.** Annals of Tropical Medicine & Parasitology, Cambridge, v. 96, n. 2, p. 15-40, 2002.

MONTENEGRO, D., **Consolidando a Vigilância à Saúde no Recife:** Programa de Controle da Filariose. Recife: Secretaria de Saúde, 2004.

MORAIS, H.M.M., **A filariose no Recife: um estudo epidemiológico.** Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1982.

MCLAUGHLIN, S.I., RADDAY, J., MICHEL, M.C., ADDISS, D.G., BEACH, M.J., LAMMIE, P.J., LAMMIE, J., RHEINGANS, R., LAFONTANR, J., **Frequency, severity, and costs of adverse reactions following mass treatment for lymphatic filariasis using diethylcabamazine and albendazole in Leogane, Haiti, 2000.** Am. J. Trop. Med. Hyg. v. 68. p. 598-573, 2003.

OTTESEN, E.A.,. **Efficacy of diethylcarbamazine in eradicating infection with lymphatic-dwelling filarial in humans.** Reviews of Infections Diseases, v. 7, p. 341-356, 1985.

OTTESEN, E.A.; DUKE, B. O. L.; KARAM, M.; BEHBEHAN, K, **Strategies and tools for the control/elimination of Lymphatic Filariasis.** Bulletin of the World Health Organization, v. 75, n.6, p. 491-503, Genebra, 1997.

_____,. **Major Progress Toward Eliminating Lymphatic Filariasis.** New England Journal Medicine, v. 347, n. 23, p. 1885-1886, 2002.

PANI, S.P., et al., **Tolerability and efficacy of single dose albendazole diethylcarbamazine citrate (DEC) or co-administration of albendazole with DEC in the clearance of Wuchereria bancrofti in a symptomatic microfilaraemic volunteers in Pondicherry, South India: a hospital – based study.** Filaria Journal, v.1, n.1, p.1- 11, 2002.

RACHOU, R.G., 1957. **Distribuição Geográfica das Filarioses Humanas no Brasil.** Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais. v. IX. p. 79-100.

RACHOU, R.G., **Conceito e Programa de Profilaxia da Filariose Bancroftiana no Brasil. 1960.** Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais. v. XII, n 01, p. 11 – 39. 1960.

RAJAPPAN, P. N.; & SADANAND, A. V.; **Certain concepts in the epidemiology of filariasis. A critical review.** Indian J Public Health, v. 18, n. 4, p. 174-8. 1974.

RAMAIAH, K.D; DAS, P.K; APPAVOO, N.C; RAMU, K; AUGUSTIN, D.J;KUMAR, K.N; CHANDRAKALA, A.V, **A programme to eliminate lymphatic filariasis in Tamil Nadu State, India: compliance with annual single-dose mass treatment and some related operational aspects.** Trop. Med. Int. Health, v. 5, p. 842-847. 2000.

RECIFE., **Programa de Controle da Filariose no Recife. Intervenção-piloto para controle da Filariose Linfática: Distrito Sanitário II: Microrregião 2.2 – bairros de Água Fria e Alto Santa Terezinha: manual de operacionalização.** Diretoria de Epidemiologia, Secretaria Municipal de Saúde. Recife, 2002a

REDDY, G.S., VENGATESVARLOU, N., DAS, P.K., VANAMAIL, P., VIJAYAN, A.P., KALA, S., PANI, S.P, **Tolerability and efficacy of single-dose diethylcarbamazine (DEC) or ivermectin in the clearance of wuchereria bancrofti microfilaremia in Pondicherry, south India.** Trop. Med. Int. Health v. 5, n. 11, p. 779-85, 2000.

REGIS, L.; FURTADO, A . F.; OLIVEIRA, C. M. F.; BEZERRA, C. B.; SILVA, L. R. F.; ROCHA, E. M. M.; & FONTES, G.; **Filariose bancroftiana no Brasil.** Revista de Saúde Pública, v. 32, n.1, p. 98 - 105. São Paulo, 1998.

SASA, M.; **Human Filariasis – A Global Survey of Epidemiology and Control.** University Park Press.Tokyo, 1976.

SANTOS, Z., **Tratamento coletivo da filariose com dose única de dietilcarbamazina em residentes de área endêmica do Recife, Pernambuco: um estudo antes e depois.** Dissertação (Mestrado Profissional em Vigilância sobre Saúde) Departamento de Medicina Social da Universidade de Pernambuco, Recife, 2005.

SEO, B-S., **Malayan filariasis in Korea is reviewed, in the point of history, parasitology, epidemiology and clinical aspects diagnosis and chemotherapy.** Kisaengchunghak Chapchi. . supl: 5 -108. 1978.

SCAFF, L.M ; GUEIROS, Z.M, 1967. **Prevalência e controle da filariose no Pará: estado atual.** Revista Brasileira Malariologia e Doenças Tropicais, v. 19, n. 2, p. 245 -52.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE – RECIFE (SMS), 2003. SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO.(SINAN), Diretoria de Epidemiologia e Vigilância à Saúde.

_____.(SMS) - RECIFE, 2003. SISTEMA DE INFORMAÇÃO DA ATENÇÃO BÁSICA (SIAB), Diretoria de Atenção Básica a Saúde.

SILVA, DE N; GUYATT, H e BUNDY, D.,– **Anthelmintics – A Comparative Review of Their Clinical Pharmacology**, *Drugs*, v. 53, n. 5, p. 769 –788, 1997.

SCHLEMBER Jr., B.R & FERREIRA N.J.A e cols. **Ausência de reintrodução da transmissão da *Wuchereria bancrofti* em Santa Catarina**. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 19, p. 313, 1994.

SHANMUGAVELU, S., **Strategy Options for Global Lymphatic Filariasis Elimination**. *Trends in Parasitology*, v. 19, n. 05, p 200-201, 2003.

SUPALI, T., ISMID, I.S., RUCKET, 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**. *Tropical Medicine International Health*, v. 7, n. 10, p. 894 – 901, 2002.

STHML, & FRAME., *Filariasis.*, Disponível em <http://www.isciii.es/publico/drvisapi.dll?Mival=cw_usr_view_STHML&FRAME=central> Acesso em: 20 set. 2004. *Tahiti. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 34: 925-938. 2004.

TAYLOR, M., **A New Insight into the Pathogenesis of Filarial Disease**. *Current Molecular Medicine*, v. 2, n.3, p. 299-302, 2002.

WEERASOORIYA, M.V., KIMURA, E., DAYARATNA, D.A., WEERASOORIYA, T.R., SAMARAWICKREMA, W.A., **Efficacy of a single dose treatment of *Wuchereria bancrofti* microfilaria carriers with diethylcarbazine in Matara, Sri Lanka**. *Ceylon Med J*. v. 43, n. 3, p. 151-155, 1998.

WHO (World Health Organization),. **Strategies for Control of Lymphatic Filariasis Infection and Disease**: Report of a WHO/CTD/DR Consultative Meeting Held at the Universiti Sains Malaysia. Penang: Tropical Disease Research, Control of Tropical Disease Filariasis. 1994.

_____. **Elimination of lymphatic filariasis as a public health problem**. Fiftieth World health Assembly. Agenda item 20. Geneva: WHO. 1997

_____. **Eliminating Lymphatic Filariasis**. [Medline]. 2000.

_____. **Eliminate Filariasis: Attack poverty. The Global Alliance to Eliminate Lymphatic Filariasis. Proceedings of the First Meeting.** Report prepared by the Department of Communicable Diseases Control, Prevention and Eradication. World Health Organization. 2000.

_____. **Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis, Annual Report on Lymphatic Filariasis, 2001.** Geneva. WHO, 2002

_____. **Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis, Annual Report on Lymphatic Filariasis 2003.** Geneva. WHO, 2005

ZAGARIA, N.; **PREFACE: Elimination of Lymphatic Filariasis: a public-health challenge.** Annals of Tropical Medicine & Parasitology, Cambridge, v. 96, sup. 2, p. 3-13. 2002.

ZAGARIA, N; SAVIOLI, L **Elimination of Lymphatic Filariasis: a public-health challenge.** Annals of Tropical Medicine and Parasitology., v. 96, n 02, p. 3 – 14, 2002.

ZHENG, H; PIESSENS., W.F., TAO, C.W., WANG.S., YE, Y., LOU, L., CHEN, X., and GAN, G.,. **Efficacy of Ivermectina for Control of Microfilariae: recurring after treatment with diethylcarbamazine clinical and parasitological observations.** American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 45, p. 168 – 174, 1991.

ANEXO 1

Tratamento coletivo Dietilcarbamazina
Questionário Busca Ativa de Reações Adversas

Área I

Data da entrevista __/__/__

PSF: _____ Área: _____ Microarea: _____

A Dados de Identificação:

1. N° Família: _____

2.Nome: _____ 3.Idade: _____ 4.Sexo: _____

Pesquisa dos efeitos colaterais

5.O Sr(a) apresentou algum problema de saúde nos últimos dois dias?

1.Sim()

2.Não()

6. Que tipo de problema?

1. Febre	()	8. Dores no corpo	()	15. Letargia	()
2. Cefaléia	()	9. Torturas	()	16. Adenolinfangite	()
3. Sonolência	()	10. Náusea	()	17. Linfangite	()
4. Artralgia	()	11. Vômito	()	18. Abscessos linfáticos	()
5. Sudorese	()	12. Anorexia	()	19. Orquite	()
6. Desconforto gástrico	()	13. Urticária	()	20. linfedema	()
7.Calafrios	()	14. Asma brônquica	()	21.Outros	()

7. O senhor (a) tomou o remédio da Filariose?

1.Sim() 2.Não()

8. O senhor teve este problema antes ou após a tomada da medicação da filariose?

1. Antes ()

2. Depois()

9. Quanto tempo após o (a) senhor (a) começou a sentir estes sintomas?

1. Nas Primeiras 2hs () 3. 12 h após () 5. 48hs após ()

2. 6 hs após () 4. 24 hs após () 6. Outro _____

10. Fez uso de alguma medicação para os sintomas apresentados?

1.Sim Qual? _____

2. Não

Revisita

1.Data da entrevista __/__/__

2. Pesquisa de reações adversas

3. O Sr(a) teve algum problema de saúde nos últimos 5 dias?

1.Sim ()

2.Não ()

4.O Sr(a) apresentou algum problema de saúde nos últimos dois dias?

1.Sim()

2.Não()

5. Que tipo de problema?

1. Febre	()	8. Dores no corpo	(...)	15. Letargia	()
2. Cefaléia	()	9. Torturas	()	16. Adenolinfangite	()
3. Sonolência	()	10. Náusea	()	17. Linfangite	()
4. Artralgia	()	11. Vômito	()	18. Abscessos linfáticos	()
5. Sudorese	()	12. Anorexia	()	19. Orquite	()
6. Desconforto gástrico	()	13. Urticária	()	20. linfedema	()
7.Calafrios	()	14. Asma brônquica	()	21.Outros	()

7 . Quanto tempo após o (a) senhor (a) começou a sentir estes sintomas?

1. Nas Primeiras 2hs () 3. 12 h após () 5. 48hs após ()

2. 6 hs após () 4. 24 hs após () 6. Outro _____

8.Fez uso de alguma medicação para os sintomas apresentados?

1.Sim () Qual? _____

2. Não ()

11. Entrevistador: _____

ANEXO 2

Tratamento coletivo Dietilcarbamazina

Questionário Busca Reações Adversas

Área II

Data da entrevista __/__/__

PSF: _____ Área: _____ Microarea: _____

A Dados de Identificação:

1. N° Família: _____

2.Nome: _____ 3.Idade: _____ 4.Sexo: _____

Pesquisa dos efeitos colaterais

5.O Sr(a) apresentou algum problema de saúde nos últimos dois dias?

1.Sim()

2.Não()

6. Que tipo de problema?

1. Febre	()	8. Dores no corpo	(...)	15. Letargia	()
2. Cefaléia	()	9. Torturas	()	16. Adenolinfangite	()
3. Sonolência	()	10. Náusea	()	17. Linfangite	()
4. Artralgia	()	11. Vômito	()	18. Abscessos linfáticos	()
5. Sudorese	()	12. Anorexia	()	19. Orquite	()
6. Desconforto gástrico	()	13. Urticária	()	20. linfedema	()
7.Calafrios	()	14. Asma brônquica	()	21.Outros	()

7. O senhor (a) tomou o remédio da Filariose?

1.Sim() 2.Não()

8. O senhor teve este problema antes ou após a tomada da medicação da filariose?

1. Antes ()

2. Depois()

9. Quanto tempo após o (a) senhor (a) começou a sentir estes sintomas?

1. Nas Primeiras 2hs () 3. 12 h após () 5. 48hs após ()

2. 6 hs após () 4. 24 hs após () 6. Outro _____

10. Fez uso de alguma medicação para os sintomas apresentados?

1.Sim Qual?_____

11. Entrevistador: _____

ANEXO 3

PREFEITURA DO RECIFE Secretaria de Saúde PROGRAMA DE CONTROLE DA FILARIOSE FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS

Nº de Registro

Dados Gerais	1 Tipo de Notificação 2- Individual		2 Data da Notificação	
	3 Município de Notificação		Código (IBGE)	
	4 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)		Código	
	5 Nome do Paciente		6 Data do Diagnóstico	
Dados do Caso	7 (ou) Idade D - dias M - meses A - anos		8 Sexo M - Masculino F - Feminino I - Ignorado	
	9 Raça/Cor 1-Branca 2-Preta 3-Amarela 4-Parda 5-Indígena 9-Ignorado		10 Data de Nascimento	
	11 Escolaridade (em anos de estudo concluídos) 1-Nenhuma 2-De 1 a 3 3-De 4 a 7 4-De 8 a 11 5-De 12 e mais 6-Não se aplica 9-Ignorado		12 Nome da mãe	
Dados de Residência	13 Logradouro (rua, avenida,...)		Código	
	14 Número		17 UF	
	15 Complemento (apto., casa, ...)		16 Ponto de Referência	
	18 Município de Residência		Código (IBGE) Distrito	
	19 Bairro		Código (IBGE) 20 CEP	
	21 (DDD) Telefone		22 Zona 1 - Urbana 2 - Rural 3 - Urbana/Rural 9 - Ignorado	
23 País (se residente fora do Brasil)		Código		
Dados Complementares do Caso				
Dados Clínicos	24 Nº do Prontuário		25 Data do Início do Tratamento	
	26 Data do Início dos Sintomas		27 Sinais e Sintomas após tomada de DEC 1 - Sim 2 - Não 9 - Ignorado	
	Gerais: <input type="checkbox"/> Febre <input type="checkbox"/> Cefaléia <input type="checkbox"/> Astenia <input type="checkbox"/> Náusea <input type="checkbox"/> Vômito <input type="checkbox"/> sonolência/ <input type="checkbox"/> Tontura <input type="checkbox"/> Sudorese		Locais: <input type="checkbox"/> Dor, Calor e <input type="checkbox"/> Orquite <input type="checkbox"/> Linfedema <input type="checkbox"/> Urticaria <input type="checkbox"/> Epididimite <input type="checkbox"/> Artralgia <input type="checkbox"/> Adenite <input type="checkbox"/> Abscessos linfáticos <input type="checkbox"/> Funculite <input type="checkbox"/> Asma Brônquica Outros _____	
	28 Localização Sinais e Sintomas Locais 1 - Sim 2 - Não 9 - Não apresenta		<input type="checkbox"/> Membro superior <input type="checkbox"/> Mama <input type="checkbox"/> Membro inferior <input type="checkbox"/> Órgãos genitais	
	29 Município/Unidade de Saúde Notificadora		30 Nome	
Investigador	31 Função		32 Assinatura	

ANEXO 4

Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu, _____, abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar da pesquisa “REAÇÕES ADVERSAS AO TRATAMENTO EM MASSA COM DIETILCARBAMAZINA EM POPULAÇÕES DE ÁREAS ENDEMICAS DE FILARIOSE LINFÁTICA NO RECIFE - PE”, para participar voluntariamente, assinando livremente este Termo de Consentimento. Estou ciente que a pesquisa tem por objeto verificar a frequência de efeitos colaterais e reações adversas quanto ao tratamento em massa com o DEC em nossa comunidade e busca o aprimoramento de ações futuras a serem desenvolvidas pelo Programa de controle da Filariose no Recife.

2. Durante o estudo colaborarei, fornecendo informações pessoais através de entrevistas na minha residência;
3. Recebi todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a minha participação na referida pesquisa;
4. Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa, a não ser que esta interrupção seja contra-indicada por motivo médico;
5. Meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais obtidos através da pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua publicação na literatura científica atualizada;

Recife,

RG:

(Voluntário)

(Pesquisador)

ANEXO 6 (Proposta de Artigo para publicação)
Reações Adversas ao Tratamento em massa com Dietilcarbamazina em populações de áreas
endêmicas de filariose linfática no Recife-PE

Adverse reactions of mass treatment of Diethylcarbamazine in populations of endemics areas
of lymphatic filariasis in Recife - PE

Ana Wlândia S. Lima, Maria Cynthia Braga

RESUMO

Este trabalho estima a prevalência de reações adversas após o tratamento em massa realizado em duas áreas endêmicas do Recife-PE. A dose de DEC na Área I foi de ≈ 6 mg/kg/dose para ambos os sexos, tendo por base o peso médio estimado para cada faixa etária. Na Área II, a dose foi semelhante, porém, ajustada de acordo com o sexo. Os dados foram coletados por meio de um questionário aplicado durante visita domiciliar e por uma ficha preenchidas por profissionais de saúde durante o atendimento. Na área I, obteve-se uma prevalência de 23,6%(IC de 95%:19,1-29,5). Na Área II, foi de 16,2%(IC de 95%: 11,9-21,5). Foi significativamente mais elevada nas mulheres do que nos homens, na Área I (RP=1,77; IC de 95%: 1,23-2,53). Quanto à idade, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes. Pela vigilância passiva o maior percentual dos casos foi moderado ou leve. A menor prevalência de reações adversas na população que recebeu a dose ajustada por sexo, sugere que a medida pode ser útil para a redução da ocorrência do problema.

Palavras Chaves: Filariose, Tratamento em massa, reações adversas.

ABSTRACT

This work aimed to estimate the prevalence of adverse reactions after DEC use in two target areas of the mass treatment. The DEC administered dose in Area I was ≈ 6 mg/kg/dose to both sexes, based in the estimated medium weight for every age-group. In Area II, the

dose was similar, but adjusted according to the sex. The data were collected through a questionnaire applied during visit to the households and also through the notification files filled by health professionals during consultation. In Area I, a prevalence of 23,6% (CI of 95%: 11,9-21,5). In Area II, scored 16,2% (CI of 95%: 11,9-21,5). Was significantly higher in women than in men, regarding Area I (RP-1,77; CI of 95%: 1,23-2,53). Concerning the age, it has not been established statistically significant differences. Passive surveillance the higher percentage cases presented moderate or light reactions. Although the majority of adverse reactions have been light or moderate, the prevalence was considered high. This is an issue that may lead to a lesser adhesion to the treatment in the subsequent years. A smaller prevalence of adverse reactions in the population who has received sex adjusted dose suggests that this measure may be useful to reduce the problem occurrence.

Key-words: Lymphatic filariasis. Mass treatment. Adverse reactions

1. Introdução

A filariose linfática, doença parasitária de evolução crônica, é considerada uma das principais causas de deformidades físicas e incapacidades no mundo, usualmente levando à exclusão e o estigma social. Apesar da gravidade do problema, devido a características biológicas do parasita e as estratégias de intervenção disponíveis, a Força Tarefa Internacional para Erradicação de Doenças declarou a filariose uma das seis doenças passíveis de erradicação no mundo (CDC, 1993).

No Recife, o principal foco de transmissão atualmente conhecido no país, o controle da filariose linfática constitui uma prioridade de gestão do governo municipal, tendo as ações sido desenvolvidas de acordo com as diretrizes do Plano de Eliminação Global da Filariose Linfática da Organização Mundial de Saúde e a proposta de descentralização das endemias da SES. A secretaria municipal de saúde elaborou um plano de controle, onde as intervenções propostas nesse plano obedecem a uma lógica territorial, estando de acordo com o perfil endêmico local, e visam além d

redução dos riscos ambientais, tratar os microfilarêmicos, desenvolver ações de promoção e prevenção e prestar assistência aos portadores de manifestações agudas e crônicas da doença (RECIFE, 2002).

Assim, adotaram-se abordagens de tratamento diferenciadas, de acordo com a prevalência de microfilaremia encontrada em cada área: áreas com prevalência de microfilaremia $\geq 5,0\%$, a estratégia de tratamento em massa com DEC, por um período de quatro anos; nas áreas com prevalência de microfilaremia $<5\%$, a estratégia adotada é a intensificação do diagnóstico e o tratamento individual dos microfilarêmicos com a dose de DEC padrão da OMS.

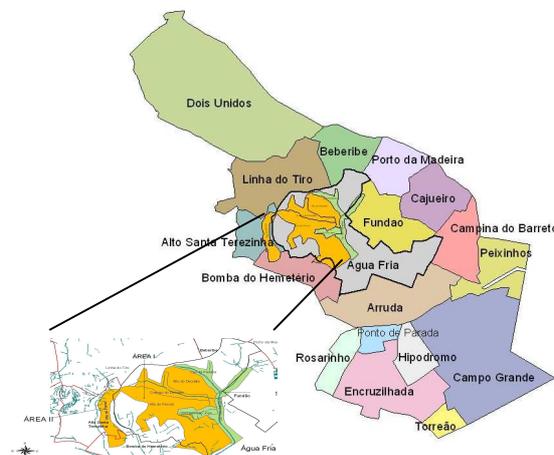
Experiências de tratamento massivo demonstram a eficácia da estratégia como uma medida capaz de levar à erradicação da filariose linfática no mundo. Porém, apesar da ação eficaz sobre a endemia, para áreas com elevada parasitemia o risco de reações adversas, mesmo com considerada redução na dosagem de DEC ingerida é real.

Seus efeitos indesejáveis constituem um grande inconveniente, sendo um dos principais fatores relacionados à baixa adesão da população em tratamentos em massa como ocorridos na Índia e em outros países endêmicos (OTTESEN, 1985; RAMAIAH *et al*, 2000; BABU & SATYANARAYANA, 2003; MCLAUGHLIN *et al*, 2003; BABU & KAR, 2004). O presente estudo teve como objetivo descrever a magnitude, distribuição e tipo de reações adversas, após o tratamento em massa com a Dietilcarbamazina, em duas áreas endêmicas de filariose linfática localizadas no município do Recife.

2. Metodologia

O estudo foi realizado em duas áreas endêmicas de filariose linfática, localizadas no Distrito Sanitário II, zona norte do município de Recife, PE. A área I, comunidades do Córrego do Deodato, Alto do Deodato e Alto do Pascoal, com uma população de 20.891 habitantes. A área II está localizada no bairro de Alto Santa Terezinha tem uma população de 3.332 habitantes (figura 1).

Distrito Sanitário II – Áreas de Tratamento em massa e de Monitoramento de Reações adversas – Recife – PE.



A população de estudo foi moradores das áreas com idade a partir de quatro anos, e que tomaram DEC no tratamento em massa. A pesquisa constou de um estudo de prevalência e de um estudo de série de casos. A dose de DEC administrada na Área I foi de ≈ 6 mg/kg/dose (quadro I) para ambos os sexos, tendo por base o peso médio estimado para cada faixa etária. Na Área II, a dose foi semelhante, porém, ajustada de acordo com o sexo (quadro II). Os dados para o estudo de prevalência foram coletados por meio de um questionário, enquanto para o estudo de série de casos as informações foram obtidas das fichas de notificação preenchidas por profissionais de saúde durante o atendimento. A prevalência de efeitos adversos e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados e a associação entre as variáveis testadas pelo cálculo da Razão de Prevalência, da Diferença de Prevalência, Intervalo de Confiança de 95% e valor de p.

Quadro 1: Peso médio, dose de DEC por comprimidos e dose média de DEC (por kg) segundo faixa etária e sexo. Área I, 2003.

Idade (anos)	Peso médio p/25 - NCHS (kg) (ambos sexos)	Dose de DEC em mg (comp. 50mg)	DEC Dose média (mg/kg)	
			Masculino	Feminino
4 - 6	17	100	5,9	5,9
7 - 10	25	150	6,0	6,3
11 - 14	38	200	5,3	5,3
15 - 17	55	250	4,5	5,2
> 18	60	300	5,5	6,0

Quadro 2 – Peso médio, dose de DEC por comprimidos e dose média de DEC (por kg) segundo faixa etária e sexo. Área II, 2004.

Grupo Etário (em anos)	Masculino			Feminino		
	Peso médio p/25 NCHS (kg)	Dose de DEC em mg (comp. 50mg)	DEC Dose média (mg/kg)	Peso médio p/25 NCHS (kg)	Dose de DEC em mg (comp. 50mg)	DEC Dose média (mg/kg)
4 – 6	17	100	5,9	17	100	5,8
7 – 10	25	150	6,0	24	150	6,3
11 – 14	38	200	5,3	38	200	5,2
15 – 17	55	250	4,5	48	200	4,2
> 18	60	300	5,5	50	250	5,0

3.Resultados

Vigilância Ativa

Um total de 803 pessoas participou do estudo em ambas as áreas. Dentre estas, 163 (20,3%) referiram a presença de algum sinal ou sintoma atribuído ao uso da DEC. Na área I, um total de 104 indivíduos referiu reações adversas, obtendo-se uma prevalência de 23,6% (IC de 95%:19,11-29,49).Na área II, entre os moradores desta área, 59 referiram algum sinal ou sintoma secundário ao uso da DEC, tendo-se encontrado uma prevalência de 16,2% (IC de 95%: 11,89-21,53).

Comparando-se as prevalências de reações adversas encontradas nas áreas I e II, constatou-se um excesso de prevalência de reações de 7,6%, na área I, em relação à área II, sendo esta diferença estatisticamente significativa (Tabela 1).

Tabela 1 – Prevalência de reações adversas após tratamento em massa com dose única de DEC, ocorridos na Área I e II – DS II - Recife, 2003-2004.

Área	População estudada	Nº de casos	Prevalência e IC de 95%	Diferença de prevalência e IC de 95%	χ^2 Pearson	Valor de p
I	438	104	23,6 (19,11 – 29,49)	7,58 (2,09 – 13,96)	7,07	0,0078
II	365	59	16,2 (11,89 – 21,53)			

Com relação ao sexo, na área I, a prevalência de reações adversas no sexo feminino foi significativamente mais elevada do que a prevalência de reações adversas no sexo masculino (RP= 1,77; IC de 95%: 1,23-2,53). Na área II, embora a prevalência de reações adversas tenha sido mais elevada no sexo feminino quando comparada ao sexo masculino, não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa (RP= 1,43; IC de 95%: 0,88-2,83) Em relação à idade, não se constatou diferença estatisticamente significativa entre os grupos etários (Tabela 2).

Tabela 2 – Prevalência de reações adversas, razão de prevalência e valor de p, após dose única de tratamento em massa com DEC, segundo sexo e grupo etário ocorridos na Área I e II, DS II - Recife, 2003 -2004.

Variáveis	Área I				Área II			
	População de estudo	Nº casos (%)	Razão de Prevalência e IC de 95%	Valor de p	População de estudo	Nº casos (%)	Razão de Prevalência e IC de 95%	Valor de p
Sexo	Masculino	207	35 (16,9)	1,00	168	22 (13,1)	1	0,0021
	Feminino	231	69 (29,9)	1,77 (1,23 - 2,53)	197	37 (18,8)	1,43 (0,88 - 2,83)	
Grupo Etário (anos)	≤14	119	25 (21,0)	1,00	111	13 (11,7)	1	0,7283
	15 – 44	232	56 (24,2)	0,87 (0,57 - 1,31)	191	34 (17,8)	0,66 (0,36 - 1,19)	
	≥ 45	87	22 (25,3)	0,83 (0,50 - 1,37)	63	12 (19,0)	0,61 (0,30 - 1,26)	

Com relação ao tipo de RA, entre o total de reações referidas em ambas áreas (225), constatou-se um maior percentual de reações sistêmicas (97,3%) e apenas seis reações (2,6%) foram locais. Em ambas áreas, as queixas mais referidas foram à sonolência (31,1%), seguida por náusea (15,5%) e cefaléia (14,2%) (Tabela 3).

Segundo o nível de gravidade, as reações leves predominaram em ambas às áreas, tendo representado 49,7% das reações, na área I, e 48,5%, na área II. As reações adversas moderadas nas áreas I e II constituíram 43,9% e 30,9%, das queixas, respectivamente. Quanto às reações classificadas como graves, encontrou-se um percentual de 6,4%, na área I, e de 20,6%, na área II, (Tabela 4).

Tabela 3 – Distribuição das reações adversas, após dose única de tratamento em massa com DEC, segundo tipo, referido nas Áreas I e II, DS II – Recife, 2003-2004.

Reações adversas	Área I		Área II		Total	
	N*	%	N*	%	N*	%
<i>Sistêmicas</i>	155	98,7	64	94,1	219	97,3
Anorexia	2	1,3	1	1,5	3	1,3
Artralgia	10	4,5	3	4,41	13	5,7
Calafrio	4	3,2	1	1,5	5	2,2
Cefaléia	26	16,7	6	8,8	32	14,2
Desconforto gástrico	8	5,1	4	5,8	12	5,3
Eliminação de vermes	1	0,6	1	1,5	2	0,8
Febre	7	4,5	6	8,8	13	5,7
Letargia	1	1,3	-	-	1	0,4
Náusea	26	16,1	9	13,2	35	15,5
Sonolência	45	28,3	25	36,7	70	31,1
Sudorese	6	4,5	-	-	6	2,6
Tontura	16	10,3	2	2,9	18	8
Urticária	1	0,6	4	5,8	5	2,2
Vômito	2	1,3	2	2,9	4	1,7
<i>Locais</i>	2	1,3	4	5,8	6	2,6
Reação escrotal	2	1,3	1	1,5	4	1,7
Abscesso	-	-	1	1,5	1	0,4
Linfangite	-	-	1	1,5	1	0,4
Linfedema	-	-	1	1,5	1	0,4
<i>Total</i>	157	100,0	68	100,0	225	100,0

* mais de um sintoma por indivíduo

Tabela 4 – Frequência de efeitos adversos, após dose única de tratamento em massa com DEC, segundo gravidade da manifestação nas Áreas I e II, DS II – Recife, 2003-2004.

Gravidade da manifestação	Área I		Área II		Total	
	N*	%	N*	%	N*	%
Leve	78	49,7	33	48,5	111	49,3
Moderada	69	43,9	21	30,9	90	40
Grave	10	6,4	14	20,6	35	15,5
<i>Total</i>	157	100,0	68	100,0	225	100,0

* Mais de um sintoma por indivíduo

Em relação ao número de sinais ou sintomas referidos pela população, a maioria dos indivíduos 93,8% referiu múltiplos sintomas (Tabela 5).

Tabela 5 – Número de manifestações referidas por indivíduo, após dose única de tratamento em massa com DEC Áreas I e II, DS II – Recife, 2003-2004.

Número de manifestações	Área I		Área II		Total	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
1 - 3	96	92,3	57	96,6	153	93,8
4 - 5	5	4,8	2	3,4	7	4,3
≥ 5	3	2,9	0	0	3	1,8
<i>Total</i>	<i>104</i>	<i>100,0</i>	<i>59</i>	<i>100,0</i>	<i>163</i>	<i>100,0</i>

Vigilância Passiva

Pela vigilância passiva, foram registrados 58 atendimentos por reações adversas ao DEC, em 2003, e 33 em 2004, a maioria de mulheres (67,3%, em 2003 e 57,6%, em 2004). O maior percentual dos casos foi moderado ou leve.

Em 2003, a procura aos serviços de saúde ocorreu principalmente devido a reações sistêmicas (92,6%), dentre as quais as mais frequentes foram à cefaléia (15,8%), tontura (12,0%), astenia (11,0%), náusea (10,6%) e febre (10,10%). Dentre as queixas de reações locais registradas, a mais freqüente foi a orquite, seguido pelo linfedema, adenite, epididimite. Ainda em relação à forma e tipo de reação, a vigilância passiva notificou, neste ano, 10 casos de eliminação de *Àscaris*, a em maioria crianças com idade entre 6 e 9 anos. Em 2004, dentre as manifestações sistêmicas notificadas (94,8%), destacou-se a cefaléia, seguida pela sonolência, náusea e astenia, vômitos. Neste mesmo período foram notificados dois casos de oclusão intestinal por *Àscaris* em duas crianças, ambas com 12 anos de idade, além de dois casos de eliminação de *Ascaris*, sendo que um deles ocorreu e uma mulher com 68 anos que apresentou eliminação de vermes pelo vômito. Em relação à gravidade das reações, a maior parte dos casos foi classificada como de moderada intensidade em ambos os anos de monitoramento.

4. Discussão

A utilização de estratégias de tratamento, como o tratamento em massa (Mass Drug Administration – MDA), para eliminação e ou erradicação da filariose linfática, conforme preconizada pela OMS para as áreas endêmicas, é hoje a principal ferramenta do Programa Global de Eliminação da Filariose, para esta doença que parasita homens e mulheres de todas as idades há mais de três séculos (WHO, 2002).

A DEC, apesar de em algumas ocasiões, não ter uma ação definitiva sobre a parasitose em um único ciclo de tratamento, e mesmo com uma ação parcial sobre o verme adulto, ainda é a droga de escolha de vários programas de tratamento em massa, devido a maior tolerabilidade e menor ocorrência de reações adversas após a sua ingestão (ANDRADE, 1997; HAWKING, 1979).

No presente estudo, foram analisadas as ocorrências de reações adversas por meio de duas estratégias de vigilância: inquérito amostral, ou seja, vigilância ativa e mediante a notificação de casos atendidos, ou seja, vigilância passiva. A utilização dessas duas estratégias permitiu obter informações mais acuradas a respeito da magnitude e gravidade dos eventos relacionados ao uso da DEC.

A prevalência global de reações adversas encontradas em ambas as áreas foi relativamente semelhante à encontrada em outros estudos, descritos na literatura. No Haiti, a prevalência de reações adversas foi de 24% e em Papua Nova Guiné a prevalência de reações adversas ocorreu em 11% da população pós tratamento em massa. (MCLAUGHLIN *et al*, 2003; BOCKARIE, 2002). Em Orissa, Índia, o tratamento em massa com DEC e DEC e Albendazol, a prevalência de reações adversas foi de 15,5% e 16,5% em 2002 e em 2004, respectivamente (BABU *et al*, 2006).

Supomos que três fatores podem estar envolvidos na maior frequência de reações adversas nas mulheres. Uma maior densidade microfilarêmica entre as mulheres; uma dosagem de DEC desproporcionalmente maior para o peso médio das mulheres ou a um maior relato de queixas das mulheres em relação aos homens.

Com relação à hipótese dessa maior ocorrência ter se dado por uma densidade microfilarêmica mais elevada entre as mulheres, Santos, 2005, em um inquérito parasitológico pré-intervenção realizado em uma das áreas de tratamento observou que a densidade microfilarêmica na área é baixa, não ocorrendo diferenças estatísticas entre os sexos. Esse fato sugere que possivelmente nesta área a diferença de densidade entre os sexos não esteve associada à maior ocorrência de casos neste sexo. Quanto à hipótese de que a ocorrência de reações adversas tenha ocorrido devido a uma dose de DEC relativamente mais alta nas mulheres, esta parece ser a mais provável, uma vez que reduzidas às doses de DEC para este sexo, na área II, houve uma redução significativa da prevalência de reações adversas entre as mulheres. Por último, a hipótese de que a maior prevalência de reações adversas entre as mulheres seja decorrente de uma possível diferença do padrão de comportamento as quais tenderiam a referir queixas mais frequentemente que os homens, não foi possível avaliar.

Com relação à idade, não houve diferença estatisticamente significante entre os três grupos etários estudados. Conclui-se que possivelmente todas as idades são igualmente susceptíveis a reações adversas após o uso de drogas antifilárias.

Nas duas áreas de estudo, a maior parte das reações adversas sistêmicas referidas pela população estava relacionada à toxicidade química da droga, tendo a sonolência e a náusea sido os sintomas mais comuns. Embora a prevalência de microfilarêmia, do inquérito pré-intervenção, tenha sido maior que 5%, nas áreas, possivelmente a menor frequência de reações sistêmicas secundárias à morte do parasita, tenha se devido à média de densidade microfilarêmica de 55,1 mf/ml, considerada baixa, conforme descrito por Santos, (2005)

No presente estudo o nível de gravidade das reações foi classificado de acordo com o grau de interferência nas atividades diárias dos indivíduos segundo proposto por Haarbrink, (1999), tendo-se observado que a proporção de reações leves foi semelhante à proporção de reações moderadas, que tiveram uma frequência muito mais elevada que as encontradas em outras áreas, onde usualmente prevaleceram as reações leves (FAN, 1992; DREYER *et al*, 1997; HAARBRINK *et al*, 1999; REDDY *et al*, 2000; PANI *et al*, 2002; BOCKARIE, 2002; SUPALI *et al*, 2002.).

Essa diferença pode ter ocorrido devido à classificação desigual de gravidade nos diversos estudos, o que nos parece mais plausível devido esta área não ser de elevada densidade microfilarêmica o que poderia também explicar uma maior gravidade de reações.

Do mesmo modo, concordando com os achados da vigilância ativa, na vigilância passiva a maior parte das manifestações notificadas foram sistêmicas. Todavia registrou-se uma maior proporção de casos de reações locais discretamente mais elevadas em relação a vigilância ativa. Essa maior proporção de casos de reações locais detectadas possivelmente foi devida a maior duração das ações de monitoramento das reações adversas nos serviços, até dez dias. Com relação ao tipo de reações, entre as manifestações sistêmicas, destacam-se a cefaléia, a tontura e a astenia, enquanto que, entre as locais foram, orquite, epididimite, linfedema e a adenite. Devido as características das manifestações notificadas, estas possivelmente estiveram relacionadas à ação filaricida da droga, que desencadearia reações inflamatórias que comprometem o estado geral e ocasionam sensação de mal estar.

Os resultados da vigilância passiva demonstram que esse tipo de ação é útil para detectar as reações de maior gravidade, devendo ser uma atividade essencial em todos os programa de tratamento em massa.

5. Conclusão

A maioria das reações esteve relacionada à toxicidade química da droga, portanto dose-dependente, tendo sido as reações adversas mais elevadas na população feminina.

Com a redução da dose de DEC na área II, houve uma redução na prevalência de reações adversa nessa área, principalmente as custas da redução das queixas na população feminina.

A maioria dos indivíduos apresentou múltiplas reações adversas, porém de moderada intensidade.

A vigilância passiva permitiu detectar casos de maior gravidade não identificada pela vigilância ativa, sendo as reações adversas relacionadas à morte do parasita a principal causa dos atendimentos registradas por essa vigilância, porém de moderada intensidade.

Conclui-se que o esquema terapêutico administrado na área II parece ser o mais adequado uma vez que a prevalência de reações adversas foi menor com essa dose proposta.

6. Referencias

.ANDRADE, LD., Estudos dos Efeitos de diferentes esquemas de tratamento com dietilcarbamazina em portadores de filariose bancroftiana. Dissertação de Mestrado. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães. Recife, 1997.

2. BABU, B.V., SATYANARAYANA, K.,. Factors responsible for coverage and compliance in mass drug administration during the programme to eliminate lymphatic in the East Godavari District, South India. Trop. Doct., v. 33, p. 79-82, 2003

3.BABU, B.V., KAR, S.K.,. Coverage, compliance and some operational issues of mass drug administration during the programme to eliminate lymphatic filariasis in Orissa, India. Tropical Medicine and International Health. v. 9, n. 6, p. 702-709, 2004.

4.BABU, B.V; RATH, K; KERKETTA, A.S; SWAIN, B.K; MISHRA, S; KAR, S.K, Adverse reactions following mass drug administration during the Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis in Orissa State, India. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, v.100, p. 464-469, 2006.

5. BOCKARIE, M.J; TISH, D.J; KASTENS, W, et al. Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea . *Journal Medicine*. 347: 1841-1848. New England, 2002.

6. CENTER OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), Recommendations of the International Task Force Disease Eradication. *MMWR* 42 (No. RR-16) 1993.

7. DREYER, G., NORÕES, J., Diethylcarbamazina no tratamento da filariose bancroftiana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v 30, n.3; São Paulo, 1997.

8. FAN, P.C., Eradication of bancroftian filariasis by diethylcarbamazine-medicated commom salt on Little Kinmen (Liehyu District), Kinmen (Quemoy) Islands, Republic of China. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. v. 84 – p. 25 - 33. 1990a.

9. HAARBRINK, M., TERHELL, A.J., ABADI, G.K., MITSUI, Y & YAZDANBAKHS, Adverse reactions following diethylcarbamazine (DEC) intake in endemic normals microfilaraemics and elephantiasis patients. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 93: p. 91-96, 1999.

10. MCLAUGHLIN, S.I., RADDAY, J., MICHEL, M.C., ADDISS, D.G., BEACH, M.J., LAMMIE, P.J., LAMMIE, J., RHEINGANS, R., LAFONTANR, J., Frequency, severity, and costs of adverse reactions following mass treatment for lymphatic filariasis using diethylcabamazine and albendazole in Leogane, Haiti, 2000. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* v. 68. p. 598-573, 2003.

11. OTTESEN, E.A., Efficacy of diethylcarbamazine in eradicating infection with lymphatic-dwelling filarial in humans. *Reviews of Infections Diseases*, v. 7, p. 341-356, 1985.

12. PANI, S.P., et al., Tolerability and efficacy of single dose albendazole diethylcarbamazine citrate (DEC) or co-administration of albendazole with DEC in the clearance of *Wuchereria bancrofti* in a symptomatic microfilaraemic volunteers in Pondicherry, South India: a hospital – basead study. *Filaria Journal*, v.1, n.1, p.1- 11, 2002.

13. RAMAIAH, K.D; DAS, P.K; APPAVOO, N.C; RAMU, K; AUGUSTIN, D.J; KUMAR, K.N; CHANDRAKALA, A.V, A programme to eliminate lymphatic filariasis in Tamil Nadu State, India: compliance with annual single-dose mass treatment and some related operational aspects. *Trop. Med. Int. Health*, v. 5, p. 842-847. 2000.

14. RECIFE,. Programa de Controle da Filariose no Recife. Intervenção-piloto para controle da Filariose Linfática: Distrito Sanitário II: Microrregião 2.2 – bairros de Água Fria e Alto Santa Terezinha: manual de operacionalização. Diretoria de Epidemiologia, Secretaria Municipal de Saúde. Recife, 2002a

15. REDDY, G.S., VENGATESVARLOU, N., DAS, P.K., VANAMAIL, P., VIJAYAN, A.P., KALA, S., PANI, S.P, Tolerability and efficacy of single-dose diethylcarbamazine (DEC) or ivermectin in the clearance of *wuchereria bancrofti* microfilaremia in Pondicherry, south India. *Trop. Med. Int. Health* v. 5, n. 11, p. 779-85, 2000.

16. SUPALI, T., ISMID, I.S., RUCKET, P., FISCHER, P., Treatment of *Brugia timori* and *Wuchereria bancrofti* infecrions in Indonesia using DEC or a combination of DEC an

albendazole: adverse reactions and short-term effects on microfilariae. *Tropical Medicine International Health*, v. 7, n. 10, p. 894 – 901, 2002.

17. WHO (World Health Organization),. *Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis, Annual Report on Lymphatic Filariasis, 2001*. Geneva. WHO, 2002