



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA
MESTRADO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA

ADRIANA DOS SANTOS ESTEVAM

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE FORMULAÇÕES
COMERCIAIS DE REPELENTES SOBRE MOSQUITOS *Aedes*
aegypti (DIPTERA-CULICIDAE)

São Cristovão - SE

2018

ADRIANA DOS SANTOS ESTEVAM

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE FORMULAÇÕES COMERCIAIS DE
REPELENTES SOBRE MOSQUITOS *Aedes aegypti* (DIPTERA-
CULICIDAE)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do título de Mestre Biologia Parasitária.

Orientadora: Profa. Dra. Roseli La Corte.

São Cristovão - SE

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

E79a Estevam, Adriana dos Santos
Avaliação da atividade de formulações comerciais de repelentes sobre mosquitos *Aedes aegypti* (Diptera-Culicidae) / Adriana dos Santos Estevam ; orientadora Roseli La Corte. – São Cristovão, 2018.
61 f. : il.

Dissertação (mestrado em Biologia Parasitária) – Universidade Federal de Sergipe, 2018.

1. Vetores - Controle. 2. Repelentes. 3. Arboviroses. 4. *Aedes aegypti* I. Santos, Roseli La Corte dos, orient. II. Título.

CDU 595.77:615.285.7

ADRIANA DOS SANTOS ESTEVAM

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DE FORMULAÇÕES COMERCIAIS DE
REPELENTES SOBRE MOSQUITOS *Aedes aegypti* (DIPTERA-
CULICIDAE)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Biologia Parasitária da
Universidade Federal de Sergipe para
obtenção do título de Mestre Biologia
Parasitária.

Avaliação: 16/06/2018

Prof. Dra. Roseli La Corte.

Orientadora

Prof. Dra. Rogéria de Souza Nunes

Prof. Dr. Wagner Welber Arrais da Silva.

São Cristovão – SE

2018

Agradecimentos

A Deus por me iluminar nessa jornada.

A minha família, meu alicerce, em especial a meu irmão pelo incentivo e apoio.

Ao meu noivo Paulo Fagner pelo companheirismo e força.

A minha orientadora e professora Dra. Roseli La Corte pela contribuição e apoio durante todo o trabalho, eterna gratidão

A todos os professores do colegiado de Biologia Parasitária, pelos conhecimentos transmitidos.

Ao laboratório de Química da UFAL, ao professor Dr. Henrique Fonseca Goulart e a Thyago pelo apoio.

Aos colegas do Mestrado, em especial: Kirly, Ítalo, Sâmia e Vlademir, os quais compartilhamos momentos importantes durante o curso.

Aos colegas do LEPat e em especial aos que contribuíram na minha pesquisa: Andrei, Antonieli, Belgrando, Damião, Davi, Ediclécia, Elisangela, Iracema, Juci, Yrna, Luciana.

Amigos que me deram apoio em momentos essenciais: Mikael e Vânia.

ESTEVAM, A. S. Avaliação da atividade de formulações comerciais de repelentes sobre mosquitos *Aedes aegypti* (Diptera-Culicidae). 2018. 61f. Dissertação (Mestrado). Programa de pós-graduação em biologia parasitária - UFS, São Cristóvão, 2018.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia de repelentes utilizados comercialmente contra picadas de *Aedes aegypti*. **Material e Métodos:** Foi utilizado o método padrão da Organização Mundial da Saúde para avaliar a sensibilidade do mosquito através da estimativa de tempo de proteção completa (TPC) do repelente. O teste consiste na aplicação do produto e introdução do braço de voluntário em gaiolas contendo 50 mosquitos fêmeas, com idade entre cinco a sete dias. Foi avaliado inicialmente produto a base de N,N dietilbenzamina (DEET) grau técnico a 10% e quatro formulações com diferentes concentrações de DEET, OFF Family (7,125%), Baruel (9,5%), Expert Total (15%) lotes: 1612043 e 16144314, Super Repelex Aerossol (11%), produto a base de IR3535 (Repeden Spray 12%, Loção Jonsons Baby 12,5%), e a base de ICARIDINA (Exposis Extreme Tetra 25%), e estimado o TPC pela mediana de cada produto em 6 voluntários, sendo três homens e três mulheres. **Resultados:** A marca OFF Family (DEET 7,125%), Baruel (DEET 9,5) e DEET analítico (10%) demonstraram uma mediana de 30 minutos, mesmo apresentando diferentes concentrações; Super Repelex Aerossol (DEET a 11%), dentre os produtos contendo DEET, foi o que apresentou uma maior mediana, com TPC de 90 minutos; Expert total (DEET 15%) (1º lote) e o Expert Total (DEET 15%) (2º lote) mostram-se com medianas iguais com um tempo de 60 minutos; Repeden Spray (IR3535 12%) e Johnsons baby (IR3535 12,5%) apresentaram uma mediana com TPC de 60 e 30 minutos respectivamente, diferindo apenas no grau da concentração do princípio ativo; Exposis Extreme (Icaridina a 25%) apresentou uma mediana de 120 minutos, mostrando uma superioridade em relação aos outros produtos. **Conclusão:** Os produtos apresentaram tempo de proteção completa inferior a especificada em seus rótulos, podendo deixar a população que os utilizam como medida de controle contra diversas doenças desprotegida, sendo necessário maior número de reaplicações dos produtos para atingir a o período de proteção desejado.

Palavras-chave: Controle de vetores. DEET. Repelentes. Arboviroses.

ESTEVAM, A. S. Evaluation of the activity of commercial formulations of mosquito repellents *Aedes aegypti* (DIPTERA-CULICIDAE). 2018. 61f. Dissertation (Master). Post-graduate Program in Parasitic Biology - UFS, São Cristóvão, 2018.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the efficacy of commercially used insect repellents against *Aedes aegypti* stings. Material and Methods: Was used method standard the World Health Organization to evaluate the sensitivity of the mosquito by estimating the total protection time (TPT) of the repellent. The test consists of application of the product and introduction of the volunteer arm into cages containing 50 female mosquitoes, aged between five and seven days. The initial product was 10% technical grade N, N diethylbenzamine (DEET) and four formulations with different concentrations of DEET, OFF Family (7,125%), Baruel (9,5%), Expert Total : 1612043 and 16144314, Super Repelex Aerosol (11%), product based on IR3535 (Repeden Spray 12%, Jonsons Baby Lotion 12.5%), and the ICARIDINE base (Exposis Extreme Tetra 25%), by the median of each product in 6 volunteers, being three men and three women. Results: The OFF Family brand (DEET 7,125%), Baruel (DEET 9,5) and analytical DEET (10%) demonstrated a median of 30 minutes, even presenting different concentrations; Super Repelex Aerosol (DEET 11%) among the products containing DEET was the one that presented a higher median, with a TPT of 90 minutes; Expert Total (DEET 15%) (1st batch) and Expert Total (DEET 15%) (2nd batch) are shown with medians equal with a time of 60 minutes; Repeden Spray (IR3535 12%) and Johnsons baby (IR3535 12.5%) presented a median TPT of 60 and 30 minutes respectively, differing only in the degree of concentration of the active principle; Exposis Extreme (25% Icaridina) presented a median of 120 minutes, showing a superiority in relation to the other products. Conclusion: The products had a complete protection time lower than the one specified in their labels, and may leave the population that use them as a control measure against several unprotected diseases, requiring a greater number of reapplications of the products.

Keywords: Control of vectors. DEET. Repellents. Arboviruses

Lista de tabelas

Tabela 1: Repelentes utilizados comercialmente no Brasil, concentrações, validade, lote e tempo de ação estimado.....	26
Tabela 2: Atividade de repelência do produto DEET Analítico a 10% sobre mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	29
Tabela 3: Atividade de repelência do produto OFF Family a 7,125% sobre mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	29
Tabela 4: Atividade de repelência do produto Baruel a 9,5% sobre mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	30
Tabela 5: Atividade de repelência do produto Super Repelex Aerossol DEET a 11% sobre mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	30
Tabela 6: Atividade de repelência do produto Expert Total DEET a 15% (Primeiro Lote) sobre mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	31
Tabela 7: Atividade de repelência do produto Expert total DEET 15% (Segundo Lote) sobre mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	31
Tabela 8: Atividade de repelência do produto Repeden Spray IR3535 a 12% sobre mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	32
Tabela 9: Atividade de repelência do produto Loção Johnsons baby IR3535 a 12,5% sobre mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	32
Tabela 10: Atividade de repelência do produto Expositis Extreme (tetra) Icaridina a 25% sobre mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	33
Tabela 11: Mediana pelo tempo de proteção completa dos produtos com diferentes concentrações.....	33

Lista de figuras

Figura 1. Estrutura química dos principais repelentes sintéticos	16
1a: N,N dietilbenzamina.....	16
1b: Icaridina.....	16
1c: IR3535.....	16
Figura 2: Bandeja com ovos de <i>Aedes aegypti</i> em recipiente com água e alimentação.....	22
Figura 3: Bandeja com Larvas de <i>Aedes aegypti</i> em estágios L3-L4 e recipiente com pupas.....	23
Figura 4: Gaiolas para criação de mosquitos adultos <i>Aedes aegypti</i>	24
Figura 5: Gaiolas para experimentação contendo 50 mosquitos fêmeas de <i>Aedes aegypti</i> ...	24
Figura 6: Aparelho Cromatografo Gasoso com Detector de Ionização por chamas (CG-DIC), modelo GC-2010 plus.....	28
Figura 7: Curva de quantificação, áreas de pico com concentração de DEET grau técnico..	34
Figura 8: Resultados das áreas do pico máximo de acordo com a concentração de DEET em aparelho de cromatograma.....	34
Figura 9: Concentração de DEET no repelente Baruel a 9,5% do produto.....	35
Figura 10: Concentração de DEET no repelente Expert Total (primeiro lote) a 15% do produto.....	35
Figura 11: Concentração de DEET no repelente Expert Total (segundo lote) a 15% do produto.....	36
Figura 12: Concentração de DEET no repelente Super Repelex Aerosol a 11%.....	37
Figura 13: Concentração de DEET no repelente OFF Family a 7,125% do produto	37

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1. DENGUE	11
1.2. CHIKUNGUNYA	11
1.3. ZIKA	12
1.4. FEBRE AMARELA	13
1.5. O MOSQUITO <i>Aedes Aegypti</i>	13
1.6. MEDIDAS DE CONTROLE.....	14
1.7. REPELENTE.....	15
1.7.1. N,N DIETILBENZAMINA (DEET)	17
1.7.2. PICARIDINA [2-(2-HIDROXIETIL) - ÁCIDO1- PIPERIDINECARBOXÍLICO ESTER 1-METILPROPIL] OU KBR 3023	18
1.7.3 IR 3535 (3-[N-ACETYL-N-BUTYL]-AMINOPROPIONIC ACID ETHYL ESTER).....	19
1.7.4 ÓLEOS NATURAIS.....	19
2. OBJETIVOS	21
2.1 Geral	21
2.2 Específicos	21
3.1 PROVAS BIOLÓGICAS	22
3.1.1 POPULAÇÃO DE MOSQUITOS AVALIADA	22
3.2 METODOLOGIA DE MANUTENÇÃO DAS COLÔNIAS NO INSENTÁRIO ..	22
3.3 PREPARAÇÃO DOS MOSQUITOS PARA OS EXPERIMENTOS	24
3.4 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS REPELENTE	25
3.5 PRODUTOS AVALIADOS	26
3.6 ANÁLISE DOS DADOS	27
3.7 QUESTÕES DE ORDEM ÉTICA	27
3.8 ANÁLISE QUÍMICA DOS PRODUTOS CONTENDO DEET	27
3.8.1. PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS	28
3.8.2. METODOLOGIA DE ANÁLISE	28
4.1 ANÁLISES DOS PRINCÍPIOS ATIVOS	33
4.1.1 Repelente Baruel (9,5%)	35
4.1.2 Repelente Expert Total Lote 1705265 (Segundo Lote / 15%)	35

4.1.3 Repelente Expert Total (Lote 1612043) (Primeiro Lote/ 15%)	36
4.1.4 Repelente Super Repelex Aerosol (11%)	37
4.1.5 Repelente Off Family (7,125%)	37
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS	43
APÊNDICE A – TCLE	50
APÊNDICE B – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP	52

1 INTRODUÇÃO

Doenças transmitidas por insetos atingem a população mundial causando mortes, principalmente em países subtropicais e tropicais (LUPI et al., 2013). É estimado que aproximadamente 3,5 bilhões de pessoas no mundo estejam em área de risco para contrair doenças causadas por arbovírus (CDC, 2018), que são vírus transmitidos por artrópodes durante a hematofagia (RUST, 2012). Essas doenças apresentam alto impacto na morbimortalidade, que cresce na medida em que as epidemias se tornam extensas acometendo vários indivíduos, criando um congestionamento nos serviços de saúde, e isso se dá devido à ausência de tratamentos efetivos (RIBAS, 2010).

Uma grande parte dos patógenos responsáveis por doenças infecciosas em humanos tem caráter zoonótico, dessa forma seus ciclos envolvem um vetor e um vertebrado, principalmente silvestres (NORRIS, 2014). As modificações ocorridas no habitat natural, causadas por ação antrópica, estão associadas principalmente com as atividades econômicas. Desse modo, muitos insetos se tornaram sinantrópicos, o que favorece mais ainda a transmissão de parasitos ao homem (NORRIS, 2014; LIMA_CAMARA,2016). Assim, as arboviroses acabaram se tornando um grande problema de saúde pública, de característica mundial, pelo alto poder de dispersão, adaptação e evolução que os vírus apresentam (DONALISIO et al.,2017).

Dentre as principais arboviroses que atualmente acometem a população mundial temos a Dengue, a febre Chikungunya (CHIK), o Zika vírus (ZIKV) e a febre amarela. No ano epidêmico de 2015, no Brasil, foram registrados mais de 1.600.000 casos prováveis de dengue, 38.499 casos de CHIK, 215.319 casos de ZIKV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017a), além do surto de febre amarela, com o registro de 777 casos e 261 óbitos no período de dezembro de 2016 a julho de 2017 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017b).

Para entender a dinâmica de transmissão das arboviroses urbanas é necessário conhecer o ciclo biológico do seu principal vetor, *Aedes aegypti*, o qual possui a fase de ovo, passando para a fase larva e, em seguida para a forma de pupa. Esses estágios de vida necessitam de um depósito de água limpa e parada para se desenvolverem. Se mantidas as condições adequadas, as formas imaturas evoluem para a fase adulta e, nesta fase, volta a ocorrer o ciclo reprodutivo e a ovoposição. A alimentação da forma alada se dá através do repasto sanguíneo, tendo como alvo principal o homem. Através da alimentação ocorre tanto a infecção do vetor quando a transmissão dos vírus para o homem. *Aedes aegypti* possui hábitos domésticos, com maior atividade no período diurno, ou seja, é uma espécie adaptada ao

convívio com os humanos, o que permite uma alta eficiência na transmissão de vários arbovírus. O entendimento dos aspectos ecológicos e biológicos do vetor, como habitat, reprodução e forma de transmissão, gera informações sobre a dinâmica vetorial, ajudando a entender o mecanismo da transmissão das arbovirose (CASTRO JUNIOR et al., 2013).

1.1. DENGUE

Segundo a OMS, a dengue, apesar de apresentar vários sorotipos, é uma doença única, dinâmica e sistêmica, podendo evoluir para remissão dos sintomas ou agravar-se exigindo constante avaliação e observação para que as intervenções sejam oportunas e as mortes evitadas (WHO, 2018). O vírus da dengue (DENV) pertence à família Flaviviridae, gênero Flavivírus, que provoca no homem uma doença de amplo espectro clínico que vai desde a infecção assintomática a quadros clínicos sintomáticos graves (DONALISIO et al., 2017).

A dengue tem causado epidemias que ocorrem desde o ano de 1986, principalmente em centros urbanizados. Foram registrados, em 2016, o total de 1.688.688 casos, número que provavelmente inclui também casos de CHIK e ZIKV, emergentes nessa época, e com sinais e sintomas semelhantes aos da dengue o que interfere no diagnóstico clínico (RODRIGUEZ-MORALES, 2015). Após a epidemia concomitante das três doenças e as campanhas de controle vetorial que se seguiram, em 2017 o número de notificações apresentou redução, com 251.711 casos prováveis e 30 óbitos e em 2018, até a semana epidemiológica 9, foram registrados 32.161 casos prováveis de dengue no país com um óbito confirmado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

1.2. CHIKUNGUNYA

A doença causada pelo Vírus Chikungunya (CHIKV) apresenta quadro clínico com sintomas que se iniciam com febre súbita, dor, artrite reumatoide, a qual se desenvolve em 5% dos casos, e dores articulares, cujo sintoma de artralgia afeta 80% das pessoas com a doença (KUCCHARZ et al., 2012). A CHIK é causada por um vírus que pertence à família Togaviridae, gênero Alphavirus, o qual foi observado pela primeira vez em 1953, quando houve uma epidemia na região leste da África. Até o ano de 2005, esta arbovirose não havia recebido a devida atenção, até o momento em que ocorreu uma epidemia que atingiu ilhas do Oceano Índico e houve 203 óbitos (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015; KUCCHARZ; CEBULA-BYRSKA, 2015).

No Brasil, o primeiro registro foi em 2014 no estado do Amapá, sendo notificados 1.260 casos, dos quais 548 foram confirmados e um veio a óbito (SHULSE et al., 2014). O número de casos foi aumentando e, em 2016, o total de 277.882 casos prováveis de CHIK foram confirmados. Seguindo a mesma tendência da dengue, em 2017 houve redução para 185.854 casos notificados e, no ano de 2018, até a semana epidemiológica 9, notificados 7.406, dos quais 4.106 foram confirmados e os outros 951 casos suspeitos foram descartados (CDC, 2018).

1.3. ZIKA

O ZIKV, pertence à família Flaviviridae, gênero Flavivirus, isolado pela primeira vez em um espécime do macaco rhesus, no ano de 1947, em uma floresta chamada Zika, em Uganda. O primeiro caso de ZIKV em humanos foi identificado em 1952 e descrito em 2007 como causador de infecções nos continentes Africanos e Asiáticos (BREISCH et al., 2016). O Brasil registrou seu primeiro caso em 2015, confirmando a entrada dessa arbovirose no país (HAYES, 2009).

No Brasil, conforme dados dos boletins epidemiológicos, os registros de casos de ZIKV vêm diminuindo ao longo dos anos, desde o início da notificação compulsória em 2016. No ano de 2016 foram registrados 216.207 casos prováveis, ocorrendo uma diminuição em 2017 com 17.594 casos, tendo no ano de 2018, até a semana epidemiológica 9, o registro de 705 casos prováveis (CDC, 2018).

O ZIKV apresenta manifestações clínicas como febre aguda, exantema pruriginoso associado à síndrome de Guillan-Barré e comprometimento cerebral em recém-nascidos (RAJAN et al., 2016). O primeiro país a identificar a relação entre a infecção pelo Zika vírus na gestação e microcefalia em recém-nascidos foi o Brasil, devido ao aumento no número de notificações em aproximadamente 724 municípios do país, entre os meses de outubro de 2015 a janeiro de 2016 (SALGE et al., 2016).

Foi comprovado que o ZIKV causa infecções em gestantes que por via transplacentária e atinge o feto, desenvolvendo lesões neurológicas graves, resultando em microcefalia e outras más formações congênitas. A partir da suspeita de associação com a microcefalia, o Ministério da Saúde do Brasil iniciou intensa campanha de controle vetorial e passou a fazer uma série de recomendações de medidas de proteção pessoal, direcionadas as gestantes, entre elas o uso de repelentes, momento no qual os repelentes passaram a ser utilizados de forma mais intensa no país (NAUCKE et al., 2016).

1.4. FEBRE AMARELA

Uma das arboviroses mais antigas e que devastou vastas zonas das regiões tropicais da África e América do Sul, é a febre amarela (MUCCI et al., 2016). O vírus amarílico é uma espécie do gênero *Flavivírus*, causador de alta morbidade e mortalidade. Nesses dois continentes citados houve milhares de óbitos relacionados à doença a partir do século XVII (COSTA et al., 2016). No século XX, após a descoberta da transmissão vetorial, houve várias campanhas com o intuito de erradicar *Ae. aegypti* em várias regiões urbanas do Caribe e América Latina, resultando na eliminação da febre amarela urbana (ZARA et al., 2016). Porém, mesmo assim, o risco de reemergência da doença urbana é considerado grande, devido à alta e ampla dispersão desse mosquito nas diversas regiões das Américas (BADOLO et al., 2017).

De acordo com o Ministério da Saúde, no período de julho de 2016 a março de 2017 foram confirmados, no Brasil, 632 casos e 201 óbitos de febre amarela. A doença continuou se expandindo e, no período de junho de 2017 a março de 2018 foram confirmados 1.098 casos e 340 óbitos (BRASIL, 2018). O vírus da febre amarela hoje circula em regiões metropolitanas do país com maior contingente populacional, atingindo 34,8 milhões de pessoas que moram, inclusive, em áreas que não tinha recomendação da vacina, como os estados do Nordeste e parte do Sul e Sudeste (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018a).

1.5. O MOSQUITO *Aedes aegypti*

O mosquito *Ae. aegypti*, originário do Egito, tem se espalhado pelo mundo nas regiões subtropicais e tropicais do planeta. A espécie foi descrita inicialmente como *Culex aegypti* e após a criação do gênero *Aedes* em 1818, ela foi designada como *Ae. aegypti*. Atualmente *Ae. aegypti* ocorre em países situados no Sudeste Asiático, Américas, África, Pacífico e Mediterrâneo (WHO, 2009a).

A importância epidemiológica de *Ae. aegypti* é conferida devido seus fatores intrínsecos como hábitos sinantrópicos e peridomiciliares, alta antropofilia, ocupação de locais desordenados, sendo sua infestação mais intensa no verão em função da elevação da temperatura e intensificação das chuvas (RODRIGUEZ et al., 2015).

Uma das características da transmissão dessa doença é que ela é realizada através do mosquito fêmea, a que consegue fazer diversas ingestões em um mesmo ciclo, aumentando assim sua capacidade de transmitir e infectar, sendo um eficiente vetor (SCOTT et al., 1993).

Nos países, principalmente os que se encontram em desenvolvimento, o controle de *Ae. aegypti* tem se tornado um grande e importante desafio. Até mesmo considerando as situações onde os recursos para controlar o vetor sejam suficientes e usados para implementar programas, por muitas vezes, o sucesso não é alcançando (COELHO, 2008).

1.6. MEDIDAS DE CONTROLE

Geralmente, o controle de *Ae. aegypti* é realizado por meio da eliminação dos criadouros, mas quando impossibilitada a eliminação, usam-se larvicidas, além do uso de inseticidas para matar as formas aladas (GLEISER et al., 2010). Todavia, mesmo com incontáveis esforços para controlá-lo, *Ae. aegypti* tem uma alta capacidade adaptativa, que permite sua proliferação, tornando-se abundante nas regiões urbanas (DYE, 1992).

Ae. aegypti é dificilmente encontrado em meios silvestres ou até mesmo onde não haja a presença de humanos. A espécie tem como habitat preferencial criadouros artificiais que acumulam água das chuvas servindo de reservatório para a colocação de ovos (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; ZARA et al., 2016).

Atualmente as ferramentas disponíveis para controlar as arboviroses estão direcionadas a manter níveis baixos de infestação por mosquitos. As medidas de controle são direcionadas, sobretudo, para combater as larvas de *Ae. aegypti* (VALÉRIO et al., 2016). Todavia, quando se leva em conta as atividades realizadas para o controle vetorial, verifica-se que os níveis de infestação ainda são muito elevados e milhões de pessoas continuam sob risco de adoecer (GLEISER et al., 2010). Assim, fazem-se necessárias medidas complementares de proteção pessoal, impedindo o contato do vetor com o hospedeiro humano (RODRIGUEZ et al., 2015).

Para reduzir o risco de infecção por arbovírus, algumas medidas são adotadas como a aplicação de repelentes sobre a roupa ou pele, o uso de mosquiteiros comuns ou impregnados com inseticidas, uso de repentes espaciais e o uso de roupas claras e longas para diminuir a exposição às picadas (SILVA, 2016). Pesquisas demonstram associação entre o uso de produtos de proteção pessoal e uma redução nas picadas de mosquitos e na incidência de doenças (LUPI, 2013).

Outras estratégias utilizadas no Brasil incluem a participação dos Agentes de Combate a Endemias (ACE) e Agentes Comunitários de Saúde (ACS), em ações educativas realizadas durante as visitas domiciliares, centradas em destinar de forma adequada os reservatórios

naturais ou artificiais de água, além de detectar e destruir criadouros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

1.7. REPELENTES

É crescente a procura dos repelentes pela população, sendo utilizados como uma estratégia para evitar a transmissão das doenças pelos mosquitos e também o desconforto causado pelas picadas. Os repelentes são divididos comercialmente em duas categorias: os advindos de óleos essenciais e os sintetizados quimicamente (GREIVE et al., 2010).

Os primeiros repelentes que se tem indícios foram relatados na literatura greco-romana, citando Dioscorides (60 a.D.) e Plínio (23-75 a.D.) como exponenciais da descoberta e uso do suco da madeira quente conhecida cientificamente como *Artemisia absinthium* e fruto cítrico como formas de repelir mosquitos e insetos (BRAWN; HERBERT, 1997).

Os repelentes são produtos que podem ser facilmente aplicados diretamente na pele ou, de acordo com sua instrução de uso, também podem ser aplicados sobre as roupas e outras superfícies, afastando e inibindo a aproximação dos mosquitos. Eles conferem uma medida de proteção pessoal e desempenham um importante papel contra picadas de artrópodes, uma vez que podem ser usados em qualquer lugar a qualquer momento (RODRIGUEZ et al., 2017).

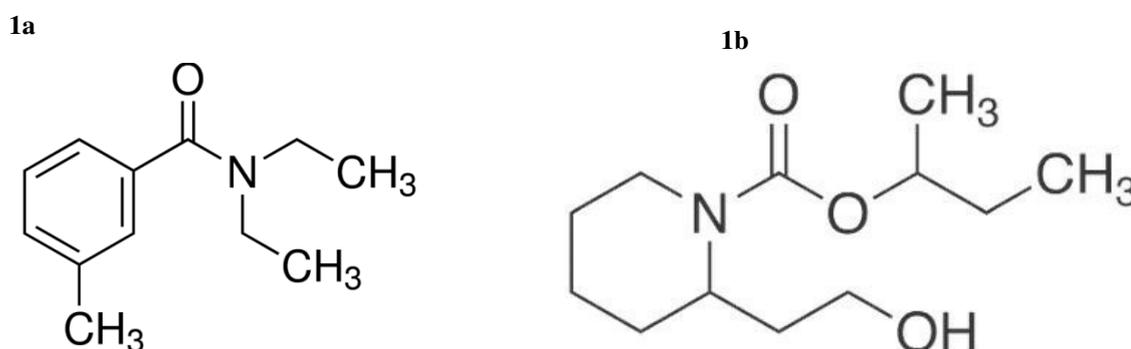
Já é comprovado que seu uso diminui o risco de contrair diversas doenças infecciosas e reações alérgicas ocasionadas pelas picadas. Dentre as formulações dos repelentes, os mais usados são os químicos tópicos, porém, é evidenciado que seu uso ocorre de forma inadequada o que não garante a proteção contra os mosquitos (RIBAS; CARREÑO, 2010).

Dessa forma, considerando que maioria das arboviroses não possui vacina disponível, nem medicamentos específicos para tratamento, foi preconizado pelo Ministério da Saúde, além das ações de combate ao vetor, eliminando criadouros, o uso de repelentes, principalmente entre as gestantes, devido à associação entre o ZIKV e a microcefalia (BRASIL, 2015).

O fenômeno da repelência é resultado de um grande número de eventos fisiológicos e bioquímicos (NAUCKE et al., 2007). Os repelentes são substâncias que possuem ação a nível local ou distante fornecendo uma barreira de vapor que interfere no voo e pouso dos insetos (KOREN et al., 1985). A proteção que é conferida pelos repelentes pode variar de acordo com o usuário, assim como as substâncias que o corpo humano exala, a exemplo do suor e o dióxido de carbono. Outros fatores que podem interferir no tempo de duração do repelente é a precipitação, evaporação e absorção dérmica, contribuindo assim para diminuição da eficácia

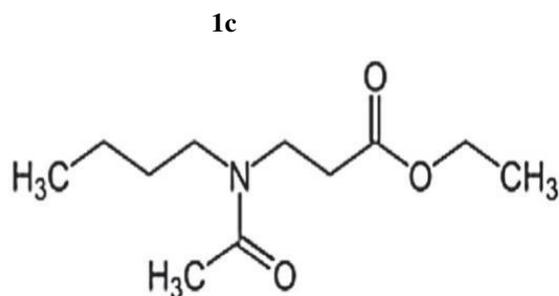
do produto (GLEISER et al., 2010). Entre os fatores relevantes às picadas destaca-se o sexo masculino, clima úmido e quente, idade adulta, eczemas, roupas escuras, uso de álcool e fragrâncias com odores florais (MUCCI, 2016).

Atualmente os repelentes utilizados no Brasil têm princípio ativo à base de: N,N dietilbenzamina (DEET) (Figura 1a), Hidroxiethyl isobutil piperidina carboxilato (KBR 3023, Icaridina ou Picaridina) (Figura 1b) e butyllacetylaminopropionate de etila (EBAAP OU IR3535) (Figura 1c), além de óleo de citronela e andiroba. Os repelentes ideais devem ter como características repelir várias espécies de insetos, pouco aroma, serem atóxico, resistente à água e de valor acessível (STEFANI et al., 2009).



Fonte: SIGMA-ALDRICH

Fonte: TRC – Toronto Research Chemicals



Fonte: ABC Cosmetologia: Ativos repelentes de inseto.

Figura 1. Estrutura química dos principais repelentes sintéticos a) N,N dietilbenzamina (DEET), b) Hidroxiethyl isobutil piperidina carboxilato (KBR 3023, Icaridina ou Picaridina), c) butyllacetylaminopropionate de etila (IR3535 OU EBAAP).

1.7.1. N,N DIETILBENZAMINA (DEET)

O DEET é um dos mais antigos e mais usados repelentes, pelo fato de promover longo tempo de proteção contra uma variedade grande de dípteros (GYAWALI, 2016). Ele foi avaliado pela primeira vez em 1944, contra *Ae. aegypti*, e patenteadado pelo exército americano em 1946. Depois de novos estudos realizados em 1952, ele foi finalmente lançado no mercado em 1954 e passou a ser usado amplamente em 1957 (RIBAS; CARRENÕ, 2010).

O DEET é um dos produtos sintetizados quimicamente que mais vem sendo utilizado devido a sua maior efetividade de repelência. Ele pode ser encontrado em diversas formulações como sprays, cremes, loções, líquidos e aerossol. Nos Estados Unidos, pelo menos 30% da população americana faz o uso de produtos que contenham DEET para se prevenir contra picadas de insetos, incluindo os mosquitos (BREISCH et al., 2016).

Com relação ao mecanismo de ação, é suposto que o DEET interfere sobre a função dos receptores que ficam localizados no par de antenas que os mosquitos possuem, dificultando ou alterando a capacidade que ele tem de localizar um indivíduo (MANRIQUE, 2015). Embora não se conheça o mecanismo de ação exato, a teoria mais aceita é a de que a ação de repelência está envolvida no bloqueio da resposta fisiológica dos receptores dos neurônios olfatórios, situados nas antenas e palpos maxilares do inseto, os quais permitem que os seres humanos sejam localizados (FRADIN, 2002).

Atualmente existem cerca de 140 produtos contendo DEET registrados na Agência de Proteção Ambiental americana, fabricados por 40 empresas (STEFANI et al., 2009). A eficácia do DEET está relacionada diretamente com a concentração que é aplicada. Porém, foi verificado que após um tempo de seis horas, de 9 a 56% da dose que foi aplicada é encontrada na corrente sanguínea, relacionando os efeitos sistêmicos com a quantidade absorvida pelo organismo (CATMAT, 2015).

O DEET é o ingrediente ativo presente na maioria dos produtos repelentes disponíveis no mercado nacional e estima-se que, mais de 200 milhões de pessoas no mundo usem produtos contendo DEET como repelente a cada ano (VALÉRIO et al., 2016). Apesar da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) de número 19/2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), citar critérios apenas para o uso de DEET, outros ingredientes ativos podem ser utilizados e são produtos considerados internacionalmente seguros para cosméticos.

No Brasil, a Gerência Geral de Cosméticos da ANVISA (GGCOS/ANVISA) é o órgão que estabelece as normas e condições específicas para o uso de todos os repelentes

registrados. Segundo a GGCOS, os produtos a base de DEET não devem ser usados em crianças com idade inferior a 2 anos e com concentração máxima de 10%. Estão indicados para crianças de dois a doze anos em apenas três aplicações ao dia, evitando-se seu uso prolongado. Concentrações superiores a 10% são indicadas apenas para maiores de doze anos (BRASIL, 2015).

Fórmulas com liberação que garantem o prolongamento do efeito ocasionam uma proteção eficaz utilizando de uma menor quantidade do produto. Quando se trata de longas exposições é recomendado um produto com maior quantidade da concentração do princípio ativo, evitando a reaplicação seriada dos produtos que contem menor quantidade do princípio ativo encontrado na formula do repelente (FRADIN, 2002).

Quanto maior for a concentração do principio ativo, maior e mais longa é a duração do seu efeito, com platô entre 30 e 50% (BRAGA et al., 2007). Substâncias exaladas da pele (dióxido de carbono, ácido láctico e o suor) podem diminuir a duração da repelência (STEFANI et al., 2009). Em baixas concentrações, entre 4% e 15%, o DEET demonstrou promover proteção entre 1 e 7,5 horas contra *Ae. aegypti* em laboratório, já em concentrações maiores, entre 19 e 25% demonstrou de 3 a 9,7 horas de proteção completa (LUPI et al., 2013). Formulações comerciais com concentração de DEET maior que 25% oferecem proteção de até 6 horas e produtos com menores concentrações a proteção varia entre 1-3 horas sendo necessária a reaplicações ao longo do dia para a proteção efetiva (BRAGA et al., 2007).

Experimentos utilizando aplicação de produtos spray contendo como princípio ativo o DEET (Repel 100 Insect Repellent, OFF Deep Woods Insect Repellent e Cutter Skinsations Insect Repellent) cuja concentração de 20%, conferiram uma proteção máxima em 120 minutos, tendo seus efeitos de repelência diminuídos ao atingir o tempo de 240 minutos. Isto se deve a perdas das concentrações do DEET ao longo dos experimentos (RODRIGUEZ et al., 2015).

1.7.2. PICARIDINA [2-(2-HIDROXIETIL) - ÁCIDO1- PIPERIDINECARBOXÍLICO ESTER 1-METILPROPIL] OU KBR 3023

A Picaridina [2-(2-hidroxietil)-ácido1-piperidinecarboxílico ester 1-metilpropil] também é um dos produtos aprovados como repelente contra insetos no Brasil e em outros países. Estudos feitos na Austrália e na Europa não descreveram efeitos adversos de grande

importância e estudos de comparação de fórmula mostram que a picaridina e o DEET têm eficácia semelhante em relação à proteção contra os mosquitos (SCHIMIDT, 2005).

Na África, foram realizados estudos onde se verificou a potência da picaridina contra o *Ae. aegypti*, constatando que sua eficácia é de 1,1 a 2,0 vezes mais potente do que outros repelentes (BADOLO et al., 2017). Quando testado por um tempo maior de 10 horas de exposição é mais eficaz que o DEET (COSTANTINI; BADOLO; ILBOUDO-SANOGO, 2004). No ano de 2009 havia apenas uma única marca no Brasil que disponibilizava o produto, mas após o evento do ZIKV diversos repelentes a base de picaridina está disponível no Brasil (STEFANI et al., 2009).

1.7.3 IR 3535 (3-[N-ACETYL-N-BUTYL]-AMINOPROPIONIC ACID ETHYL ESTER)

O IR 3535, um biopesticida químico sintético que possui estrutura similar ao aminoácido alanina (Fig. 1c), está disponível no continente europeu há mais de 30 anos. A concentração de 20% é eficaz contra *Aedes* e *Anopheles* por um tempo compreendido de 4 a 6 horas, podendo ser usado por gestantes por possuir um perfil de segurança, recomendado para crianças com idade superior a 30 meses (SORGE et al., 2007).

No Brasil, foram realizados estudos de comparação entre o IR 3535 com o picaridina na concentração de 20% e observou-se que a média de proteção de ambos até o momento da primeira picada de *Ae. aegypti* era de 6 horas, com um tempo mínimo de 5 horas e 20 minutos, não demonstrando diferença significativa entre ambos os produtos (NAUCKE et al., 2007). Quando comparado ao DEET, repelentes com o princípio IR 3535 tiveram ação igual ou superior contra duas espécies de flebotomíneos (NAUCKE et al., 2016). Já o tempo da proteção para *Ae. aegypti* foi similar ao DEET, permanecendo cerca de 3 horas ativo, em relação as concentrações de 20% de ambos (CILEK; PETERSEN; HALLMON, 2004).

1.7.4 ÓLEOS NATURAIS

Os óleos naturais são os produtos repelentes mais antigos que se tem conhecimento e várias plantas já foram utilizadas com esse propósito. Baseado na essência de frutas cítricas, ervas, cedro, citronela e outros foram usados por tempo secular, porém com eficácia razoável (FRADIN; DAY, 2002).

Estudiosos acreditam que esses óleos possuam um efeito mecânico adicional à repelência. O óleo de citronela, *Cymbopogon nardus*, que é extremamente volátil, fornece uma proteção de curta duração, variando de um tempo menor que 20 minutos podendo chegar a até 2 horas, nas concentrações de 5 a 100%, por esse fato é recomendada a reaplicação desse produto a cada hora de exposição (CATMAT, 2005; TRONGTOKIT et al., 2015).

Estudos demonstram que óleo puro de *Carapa guianenses* conhecido também como andiroba demonstrou uma boa ação de repelência se comparado com a ausência de produto, porém, a 50%, demonstrou-se inferior de forma significativa ao DEET, já o óleo de andiroba puro demonstrou tempo de duração à primeira picada de *Ae. aegypti* de 56 contra 3600 segundos do DEET a 50% (MIOT et al., 2004).

Estudos sugerem que aromas florais atraem mosquitos (GLEISER, 2010), todavia ensaios realizados com perfume Victoria Secret Bombshell (fragrância: notas florais frutadas), em concentrações altas, mostrou-se ser um forte repelente com efeitos que duraram mais de 120 minutos. Assim, as fragrâncias florais podem fornecer um odor de máscara que resulta em baixa atração para mosquitos, mas por um período de tempo mais curto (RODRIGUEZ et al., 2015).

Apesar de amplamente utilizados, inseticidas “naturais” a base de citronela, andiroba, óleo de cravo, entre outros, não possuem comprovação de eficácia nem a aprovação pela ANVISA até o momento, portanto, os produtos naturais estão irregulares, exceto os a base de citronela. Esses produtos descritos não foram testados nesta pesquisa, pois não são recomendados pelo Ministério da saúde, devido a sua curta duração das formulações existentes, após expostos na pele do indivíduo não conferindo uma proteção necessária (RIBAS et al., 2010).

1.8 MICROCEFALIA

A infecção pelo ZIKV durante a gravidez, principalmente no primeiro semestre de gestação, acomete o feto, aumentando o número de abortos, mortalidade precoce, natimortos e casos de microcefalia (RODRIGUEZ, 2015). A microcefalia é uma malformação congênita, que envolve fatores genéticos e ambientais (FAUCI et al., 2016). O quadro clínico envolve: síndromes neurológicas, déficit de apreensão, alterações cinéticas, distúrbios do equilíbrio, alterações no desenvolvimento da fala e alterações oculares (WYLIE et al., 2016).

O Ministério da Saúde adotou recomendações de medidas de proteção individual para as gestantes, para evitar infecção pela picada de *Ae. aegypti*, as quais envolvem: utilização de

telas em portas e janelas, controle vetorial, mosquiteiros, calças compridas, roupas de manga longa e o uso de repelentes (ALPERN et al., 2016).

O Decreto lei de número 8.716, 20 de abril de 2016, institui o programa de prevenção e proteção individual de gestantes em situação de vulnerabilidade socioeconômica contra o *Ae. aegypti*, e contempla as gestantes que integram as famílias beneficiárias do bolsa família. O programa é desenvolvido por meio de ações voltadas para aquisição e a distribuição de insumos estratégicos à saúde como repelentes para uso tópico contra insetos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a; WYLIE, 2016).

As alterações da legislação vigente, através de uma nova regulamentação, revelam uma maior preocupação da ANVISA com respeito aos riscos associados aos repelentes (ANVISA, 2016). Quando utilizados de maneira inadequada, principalmente em crianças podem causar alterações clínicas como dermatites, reações alérgicas, toxicidade cardiovascular e neurológica, embora estes eventos sejam raramente registrados (STEFANI et al., 2009). A indústria deve informar nas embalagens o nome do ingrediente ativo, sua concentração, o tempo para reaplicação e o número máximo de aplicações diárias (ANVISA, 2016).

Novos estudos de bioensaios com repelentes tornam-se importantes, principalmente com os produtos comercializados pela população, pois irão avaliar se estes produtos conferem a proteção especificada nos rótulos, conforme a concentração e o tempo de proteção. Desta forma, será possível assegurar se as pessoas que seguem as recomendações estão protegidas das picadas de mosquitos transmissores de patógenos.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a eficácia de formulações comerciais de repelentes sobre o mosquito *Aedes aegypti*.

2.2 Específicos

Avaliar o tempo de proteção completa de formulações de repelentes comerciais disponíveis no mercado.

Comparar a eficácia dos diversos princípios ativos disponíveis no mercado

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 PROVAS BIOLÓGICAS

3.1.1 POPULAÇÃO DE MOSQUITOS AVALIADA

Os mosquitos utilizados foram da espécie *Ae. aegypti*, linhagem Rockefeller (ROCK), proveniente de colônia livre de infecção, mantida no laboratório de Entomologia e Parasitologia Tropical (LEPaT) do Departamento de Morfologia (DMO) da Universidade Federal de Sergipe. A manutenção da colônia em laboratório segue os parâmetros de biossegurança para insetários da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ, 2005).

3.2 METODOLOGIA DE MANUTENÇÃO DAS COLÔNIAS NO INSENTÁRIO

Os ovos dispostos em fita de papel de filtro foram contados com o auxílio do estereoscópio e aproximadamente 2.000 ovos foram submersos em água e eclodiram posteriormente (Fig. 2). A bandeja foi identificada e protegida com uma cortina de malha fina para evitar contaminação. O desenvolvimento das larvas era observado diariamente e a ração adicionada conforme a demanda.

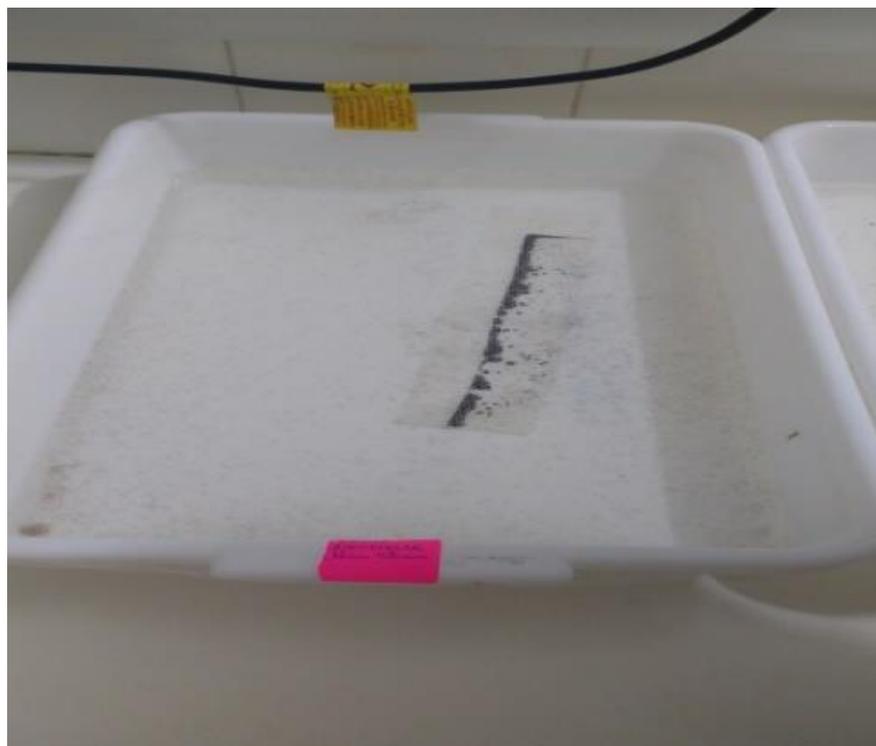


Figura 2: Bandeja com ovos de *Aedes aegypti* em recipiente com água e alimento

A partir do momento que surgiam, as pupas eram separadas das larvas com o auxílio de uma pipeta e colocadas em outro recipiente (Fig. 3).



Figura 3: Bandeja com Larvas de *Aedes aegypti* em estágios L3-L4

Sendo depois condicionadas em gaiolas apropriadas, denominadas “estoque”, de tamanho: 30x30x30cm, para que se tornassem mosquitos adultos (Fig. 4). As gaiolas eram etiquetadas com a data da introdução das pupas para que se pudesse fazer a estimativa da idade dos mosquitos adultos.

Os mosquitos adultos foram alimentados com solução de sacarose à 10% (100g de açúcar para 1000ml de água destilada) através de um chumaço de algodão coberto com gaze mergulhado dentro de um Erlenmeyer. A solução de sacarose era trocada a cada 48 h, sendo o Erlenmeyer lavado e os chumaços de gazes repostos garantindo assim um alimento novo para os mosquitos.

A partir das gaiolas estoques, eram retiradas as fêmeas para compor as gaiolas experimentais sendo transferidas 50 fêmeas (Fig.5), utilizando um aspirador portátil ou um sugador manual, onde era visualizada a fêmea pelas características morfológicas a olho nu, utilizando a técnica com cautela para não lesionar o mosquito pelo manuseio. As gaiolas eram etiquetadas com a data da introdução das pupas para se pudesse fazer a estimativa da idade dos mosquitos adultos.



Figura 4: Gaiolas para criação de mosquitos adultos *Aedes aegypti*

Para cada experimento (bioensaio) com um repelente, foi utilizado uma gaiola com 50 mosquitos fêmeas. Após o término de cada bioensaio, os mosquitos eram aspirados e posteriormente mortos por congelamento.



Figura 5: Gaiolas para experimentação contendo 50 mosquitos fêmeas de *Aedes aegypti*

3.3 PREPARAÇÃO DOS MOSQUITOS PARA OS EXPERIMENTOS

Para cada teste, lotes contendo 50 fêmeas eram retirados do insetário e trazidos para o laboratório por pelo menos uma hora, antes do início dos bioensaios para aclimação. Os testes eram realizados nas horas do dia que correspondem à atividade hematofágica dos mosquitos em condições semelhantes à do insetário ($26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; 60% URA).

3.4 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DOS REPELENTE

Os bioensaios foram realizados de acordo com as recomendações contidas no Guia da OMS para avaliação da eficácia de repelentes sobre a pele humana (WHO, 2009b). As respostas aos repelentes foram avaliadas por meio da estimativa do tempo de proteção completa (TPC) fornecida pelos produtos. O TPC é definido como o tempo decorrido entre a aplicação do repelente e o primeiro mosquito provando a pele do hospedeiro.

Fêmeas de *Ae. aegypti* foram coletadas da gaiola estoque na qual ambos os sexos foram mantidos para permitir o acasalamento e mantiveram jejum por um período de 12 horas. As fêmeas tinham idade uniforme, entre cinco e sete dias após a emergência. Foram utilizados diferentes produtos com concentrações variadas, contendo suas formulações com apresentações nas formas: líquida, pastosa e spray. Para avaliar o tempo de proteção completa (TPC) desses produtos (repelentes), a dose padrão utilizada foi a recomendada pela OMS de 1 ml por 600 cm². O volume a ser aplicado foi determinado a partir do cálculo da área do braço, entre o punho e o cotovelo.

Para o cálculo da área (A), foi utilizada uma fita métrica e medida as circunferências do cotovelo (CC) e circunferência do punho (CP), e a altura do punho ao cotovelo (H). Foram, então, somados os valores das circunferências e multiplicado pela altura. O resultado foi dividido por dois e, posteriormente, dividido por 600, assim obteve-se o valor do produto a ser aplicado no braço do voluntário, de acordo com a fórmula abaixo (equação 1):

$$A = \frac{(CC + CP)}{2} \cdot H$$

Produtos na apresentação spray foram pulverizados em um béquer e aspirados com micropipetas para obtenção do volume a ser aplicado conforme a área do antebraço de cada voluntário. Para produtos com apresentações pastosas, o volume foi corrigido pela densidade aparente. A densidade aparente foi calculada pesando a massa do produto (m) contido no eppendorf, calculou-se o volume (V) de 1ml (equação 2). Este procedimento foi utilizado para cada produto e o valor equivalente ao padrão da OMS (1ml para 600cm²) foi aplicado na área do braço do voluntário.

$$d = \frac{m}{V}$$

Antes de cada avaliação do TPC, para cada voluntário, o braço não tratado foi inserido na gaiola por 30 segundos para avaliar a atividade hematofágica dos mosquitos. Somente

gaiolas com 10 mosquitos ou mais pousando em 30 segundos foram usadas nos testes. Este procedimento também foi utilizado para avaliar se o voluntário era atrativo para os mosquitos, bem como tolerância dos voluntários às picadas. Somente sujeitos com pelo menos 10 mosquitos pousando no braço continuaram no bioensaio. Durante os bioensaios, o braço direito foi utilizado como experimental (tratado com repelente) e o braço esquerdo, o controle.

Após a avaliação da atividade hematofágica, o repelente foi aplicado ao braço direito e, após secar com um minuto, foi inserido na gaiola por 30 segundos. O número de mosquitos provando o braço durante 30 segundos foi contado e anotado. Em seguida, o braço era removido da gaiola. Este processo, com a exposição do braço controle, seguida do braço experimental foi repetido a cada 30 minutos. Para cada repelente foram selecionados seis voluntários, sendo três do sexo masculino e três do feminino. Os experimentos encerravam 30 minutos após a confirmação da primeira picada.

3.5 PRODUTOS AVALIADOS

Os produtos utilizados foram os que são recomendados pela ANVISA. Esses produtos são considerados seguros e não causam efeitos adversos em humanos e ao meio ambiente, possuem em sua formulação DEET, IR3535 e Icaridina em diferentes concentrações e formulações (loção, aerossol, spray e gel) (tabela 1). Além desses, foi utilizado DEET grau técnico (Sigma Aldrich®), utilizado como parâmetro de comparação, em concentração (10%) próxima a dos repelentes comerciais utilizados.

Tabela 1: Características dos repelentes avaliados, disponíveis comercialmente no Brasil, tempo de proteção máxima indicada nos rótulo do produto, validade, lote e concentração. São Cristóvão, 2018.

Princípio ativo	Produtos (fabricante) e forma de apresentação	Concentração %*	Validade	Lote	Tempo estimado*
DEET	OFF Family loção	7,125	01/2020	2184067	Até 2 horas
	Baruel loção	9,5	01/2019	256021 ^a	Até 6 horas
	DEET Analítico	10	04/2020	MKBS8955V	-----
	Super Repelex Aerosol	11	02/2020	38444\SQ	Até 5 horas
	Expert Total Spray (MS) 1º lote	15	03/2019	16122043	Até 10 horas
	Expert Total Spray (MS) 2º lote	15	04/2019	1705265	Até 10 horas
IR3535	Baby Johnsons loção	12,5	02/2019	2021456	Até 4 horas
	Repeden Spray	12	03/2019	3125612	Até 4 horas
Icaridina	Exposis Extreme (tetra)	25	01/2020	4571230	Até 5 horas

*Informação fornecida pelo fabricante.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Para o cálculo do TPC, foi considerada a primeira de duas tentativas de picada em 30 minutos. Para a análise dos resultados foi utilizada a mediana do TPC. Os dados foram armazenados numa planilha de Excel e analisados pelo Bioestat.

3.7 QUESTÕES DE ORDEM ÉTICA

Por envolver experimentação em seres humanos, este projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Sergipe (CAEE: 66451316.0.0000.5546). A autorização para a realização da pesquisa ocorreu mediante a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de todos os voluntários. Os repelentes utilizados foram produtos regularmente registrado na ANVISA e utilizado rotineiramente contra de mosquitos. Para participar dessa pesquisa os voluntários deveriam estar saudáveis, apresentar idades entre 18 a 50 anos, não possuir alergia a picadas de insetos ou repelentes, não estar gestante. No dia do teste os voluntários não poderiam fazer uso de nenhum produto com fragrância, como cremes, perfumes, repelentes ou fumar um dia antes do teste.

Os mosquitos utilizados foram provenientes da linhagem Rockefeller criados em laboratório e livres de infecção. Os riscos antecipáveis em decorrência da participação na pesquisa foram os relacionados à eventuais reações alérgicas devido à sensibilidade ao repelente ou à picada, nesse caso, o voluntário seria afastado do ensaio. Devido à irritação que ocorre após a picada, foi oferecida bolsa de gelo ou loção a base de calamina no final do experimento para amenizar o incômodo causado pelo prurido. Nenhum voluntario necessitou ser afastado do bioensaio e todos suportaram bem as picadas no tempo de exposição. Nenhuma intercorrência de alergia foi registrada. Além disso, vários voluntários ofereceram-se para o teste de outros produtos.

3.8 ANÁLISE QUÍMICA DOS PRODUTOS CONTENDO DEET

As análises cromatográficas (CG-EM) das amostras para quantificação da concentração de DEET nos produtos analisados foram realizadas no Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas.

3.8.1. PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras oleosas foram preparadas através da diluição de 1 μL da amostra em 1 mL de solvente Hexano grau HPLC (Vetec) em vials de 1,5 ml, após isso as amostras foram acondicionadas em geladeira a 4°C até a injeção. Os cremes foram preparados utilizando 5 μL da amostra diluídos em 995 μL de hexano em vials de 1,5 ml, depois as amostras foram acondicionadas em geladeira a 4°C até a injeção.

3.8.2. METODOLOGIA DE ANÁLISE

As foram injetadas 1 μl da amostra manualmente no aparelho cromatografo (Fig. 6) gasoso acoplado a Espectrometria de Massas (CG/EM), modelo GC-2010 plus utilizando hélio como gás de arraste, equipado com coluna DB-5 (30 m de comprimento, 0,25 mm di, filme de 0,25 μm de espessura; marca Supelco) e um injetor com divisão de fluxo (SPLIT/SPLITLESS) com razão split de 4 (Figura 6). A programação da corrida foi: a coluna inicialmente foi deixada a 80oC com isoterma de 2 minutos, após houve um gradiente de aumento de temperatura de 10oC por minuto, até a temperatura de 250oC com uma isoterma de 3 minutos totalizando uma corrida total de 22 minutos. Os padrões para realização da curva de calibração foram injetados em triplicata.



Figura 6: Aparelho Cromatografo Gasoso acoplada a espectrometria de massa (GCMS), Laboratório de Química da UFAL.

4. RESULTADOS

Neste estudo foram avaliados, quanto ao tempo de proteção total, oito repelentes, contendo três princípios ativos diferentes, além de um repelente de grau técnico. Os bioensaios com o uso de DEET analítico a 10% mostraram mediana de duração de 30 minutos e amplitude de proteção de 30 a 90 minutos. O número de pousos no braço controle no tempo zero variou de 15 a 36 e no braço tratado entre 1 a 8 (Tabela 2).

Tabela 2: Atividade de repelência do produto DEET Analítico a 10% sobre mosquitos *Ae. aegypti*. São Cristóvão, 2018.

Voluntário/ Tempo (min)	Número de pousos									
	Controle					Experimental				
	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
1	16	22	18	--	--	0	3	3	--	--
2	36	26	24	--	--	0	3	3	--	--
3	26	20	22	16	18	0	0	0	4	6
4	24	26	26	--	--	0	6	8	--	--
5	16	18	20	--	--	0	5	6	--	--
6	15	14	16	--	--	0	1	2	--	--

Os testes com o repelente da marca OFF Family (DEET 7,125%) demonstraram mediana de 30 minutos, mas amplitude entre 30 e 60 minutos de proteção. O número de pousos no braço controle no tempo zero variou entre 12 e 33 e no braço tratado entre 2 a 7 (Tabela 3).

Tabela 3: Atividade de repelência do produto OFF Family a 7,125% sobre mosquitos *Ae. aegypti*. São Cristóvão, 2018.

Voluntário/ Tempo (min)	Número de pousos									
	Controle					Experimental				
	0	30	60	90	12	0	30	60	90	120
1					0					
2	12	14	18	20	--	0	0	2	4	--
3	15	18	21	--	--	0	2	6	--	--
4	13	17	21	23	--	0	0	2	6	--
5	22	24	26	--	--	0	3	6	--	--
6	26	28	33	--	--	0	3	4	--	--
	19	17	21	--	--	0	6	7	--	--

O repelente da marca Baruel (DEET 9,5%), demonstrou mediana de 30 minutos e amplitude entre 0 e 30 minutos de proteção. Os pousos no braço controle variaram de 11 a 41, já no braço tratado houve de 2 a 8 pousos (Tabela 4).

Tabela 4: Atividade de repelência do produto Baruel a 9,5% sobre mosquitos *Ae. aegypti*. São Cristóvão, 2018.

Voluntário/ Tempo (min)	Número de pousos									
	Controle					Experimental				
	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
1	30	41	40	--	--	0	7	8	--	--
2	11	12	14	--	--	0	4	5	--	--
3	18	27	24	--	--	0	3	4	--	--
4	32	34	33	--	--	0	7	8	--	--
5	22	33	--	--	--	2	3	--	--	--
6	21	19	27	--	--	0	4	6	--	--

Os Bioensaios com o repelente da marca Super Repelex Aerossol (DEET a 11%) demonstraram mediana de TCP de 90 minutos, com amplitude de variação entre 60 e 90 minutos. O número de pousos variou de 11 a 38 no braço controle e de 2 a no braço tratado (Tabela 5).

Tabela 5: Atividade de repelência do produto Super Repelex Aerossol DEET a 11% sobre mosquitos *Ae. aegypti*. São Cristóvão, 2018.

Voluntário/ Tempo (min)	Número de pousos									
	Controle					Experimental				
	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
1	14	21	19	19	17	0	0	0	3	9
2	24	26	23	38	--	0	0	3	8	--
3	14	16	15	14	16	0	0	0	2	3
4	16	14	14	18	16	0	0	0	2	4
5	12	11	16	14	--	0	0	3	6	--
6	15	16	18	17	--	0	0	0	2	3

Os testes com o uso do repelente Expert Total (DEET a 15%) (Primeiro Lote) mostraram mediana de 60 minutos, com amplitude de 30 a 90 minutos de TCP. Os números de pousos no braço controle variaram de 16 a 40 e no tratado de 1 a 6 (Tabela 6).

Tabela 6: Atividade de repelência do produto Expert Total Spray DEET a 15% (Primeiro Lote) sobre mosquitos *Ae. aegypti*. São Cristóvão, 2018.

Voluntário/	Número de pousos									
	Controle					Experimental				
Tempo (min)	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
1	24	22	25	26	--	0	0	2	4	--
2	28	26	24	26	--	0	0	3	6	--
3	28	17	18	18	--	0	0	1	3	--
4	40	26	24	27	--	0	0	2	3	--
5	16	18	20	--	--	0	1	6	--	--
6	20	22	18	24	21	0	0	0	3	4

Em virtude do resultado aparentemente contraditório deste produto em relação aos demais, uma vez que ele possui maior concentração de DEET, mas mediana de TCP inferior a outros produtos com concentração menor, um outro lote do produto foi obtido e avaliado. Os resultados para o segundo Lote mostraram igualmente mediana de 60 minutos, mas amplitude um pouco menor, variando entre 60 e 90 minutos. Os pousos no braço controle variaram de 12 a 26 e no tratado de 2 a 8 (Tabela 7).

Tabela 7: Atividade de repelência do produto Expert total DEET Spray 15% (Segundo Lote) sobre mosquitos *Ae. aegypti*. São Cristóvão, 2018.

Voluntário/	Número de pousos									
	Controle					Experimental				
Tempo (min)	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
1	12	14	16	14	--	0	0	2	4	--
2	15	18	17	16	--	0	0	6	8	--
3	18	17	16	17	--	0	0	2	6	--
4	22	24	26	18	--	0	0	6	7	--
5	17	18	12	20	19	0	0	0	6	5
6	19	17	21	18	--	0	0	4	8	--

Dois produtos comerciais a base de IR3535, com concentrações semelhantes, foram avaliados. Os testes com o repelente da marca Johnsons baby (IR3535 a 12,5%) demonstraram mediana de 60 minutos e amplitude de variação de TCP entre 60 e 90 minutos. Os pousos no braço controle variaram de 10 a 26 e no braço tratado entre 2 a 6 (Tabela 8).

Tabela 8: Atividade de repelência do produto Loção Johnsons baby IR3535 a 12,5% sobre mosquitos *Ae. aegypti*. São Cristóvão, 2018.

Voluntário/	Número de pousos									
	Controle					Experimental				
Tempo (min)	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
1	26	24	22	24	23	0	0	0	4	5
2	16	18	21	19	--	0	0	4	6	--
3	16	14	13	14	--	0	0	2	3	--
4	12	11	10	12	--	0	0	2	3	--
5	15	13	12	13	--	0	0	3	4	--
6	15	14	16	12	--	0	0	2	4	--

O outro produto a base de IR3535 foi o repelente Repeden (IR3535 a 12%) que mostrou mediana de 30 minutos e amplitude de 30 a 60 minutos de proteção total. Os pousos variaram de 10 a 32 no braço controle e de 1 a 5 no braço tratado (Tabela 9).

Tabela 9: Atividade de repelência do produto Repeden Spray IR3535 a 12% sobre mosquitos *Ae. aegypti*. São Cristóvão, 2018.

Voluntário/	Número de pousos									
	Controle					Experimental				
Tempo (min)	0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
1	25	18	16	--	--	0	1	5	--	--
2	32	24	31	--	--	0	2	3	--	--
3	18	12	13	--	--	0	1	2	--	--
4	12	11	10	13	--	0	0	2	3	--
5	15	13	12	--	--	0	2	3	--	--
6	15	14	13	--	--	0	2	4	--	--

Também foram realizados bioensaios com produto a base de Icaridina, todavia na época da realização dos experimentos, apenas produtos com 25% estavam disponíveis no mercado brasileiro. O produto avaliado foi o Exposit Extreme tetra (Icaridina a 25%), que apresentou mediana de TCP de 120 minutos e amplitude variando entre 60 e 120 minutos de proteção. Os números de pousos de mosquitos no braço controle variam entre 11 a 35 e no braço tratado de 1 a 6 pousos.

Tabela 10: Atividade de repelência do produto Exposit Extreme (tetra) Icaridina a 25% sobre mosquitos *Ae. aegypti*. São Cristóvão, 2018.

Voluntário/	Número de pousos											
	Controle						Experimental					
Tempo (min)	0	30	60	90	120	150	0	30	60	90	120	150
1	30	27	28	27	--	--	0	0	1	2	--	--
2	32	30	32	35	28	26	0	0	0	0	3	5
3	12	14	11	16	14	16	0	0	0	0	2	3
4	18	22	21	20	22	18	0	0	0	0	1	3
5	12	11	16	14	--	--	0	0	3	6	--	--
6	15	16	18	17	19	19	0	0	0	0	3	4

A Tabela 11 resume as medianas de TCP de todos os produtos avaliados.

Tabela 11: Mediana pelo tempo de proteção completa dos produtos repelentes com diferentes concentrações e ingredientes ativos. São Cristóvão, 2018.

Voluntários	Tempo de proteção completa								
	OFF Family Loção (DEET 7,125%)	Baruel Loção (DEET 9,5%)	DEET padrão (10%)	Super Repelex Aerosol (DEET 11%)	Expert Total Spray-1° Lote (DEET 15%)	Expert Total Spray – 2° Lote (DEET 15%)	J.B Loção Líquido (IR3535 12,5%)	Repeden Spray (IR3535 12%)	Exposit Extreme Tetra (Icaridina 25%)
1	60	30	30	90	60	60	90	30	60
2	30	30	30	60	60	60	60	30	120
3	60	30	90	90	60	60	60	30	120
4	30	30	30	90	60	60	60	60	120
5	30	0	30	60	30	90	60	30	60
6	30	30	30	90	90	60	60	30	120
Mediana	30	30	30	90	60	60	60	30	120

4.1 ANÁLISES DOS PRINCÍPIOS ATIVOS

Inicialmente foi estimada a curva de quantificação (Figura 7), mostrando a equação da reta e o R^2 que corresponde a confiabilidade da curva para quantificar. A curva de quantificação foi traçada a partir de três pontos, sendo o primeiro ponto de 100 ppm, o segundo 250 ppm e o terceiro de 500 ppm. O eixo y mostra a área do pico e no eixo x a concentração em ppm.

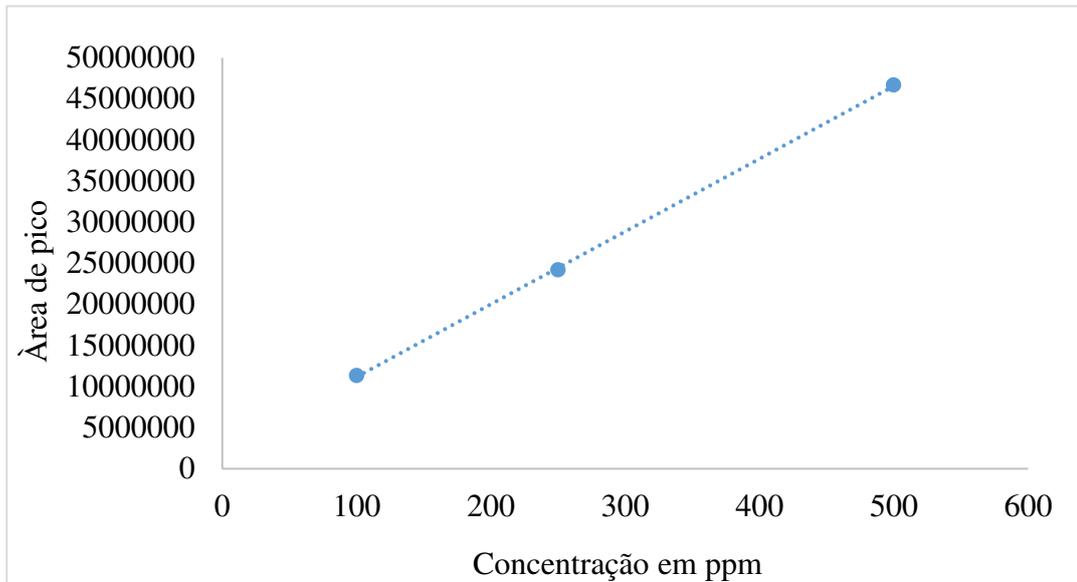


Figura 7. Curva de quantificação, áreas de pico com concentração de DEET grau técnico. São Cristóvão 2018.

O programa de cromatograma (Figura8), mostra as concentrações sendo picos encontrados respectivamente: 100 ppm, 250 ppm e 500 ppm.

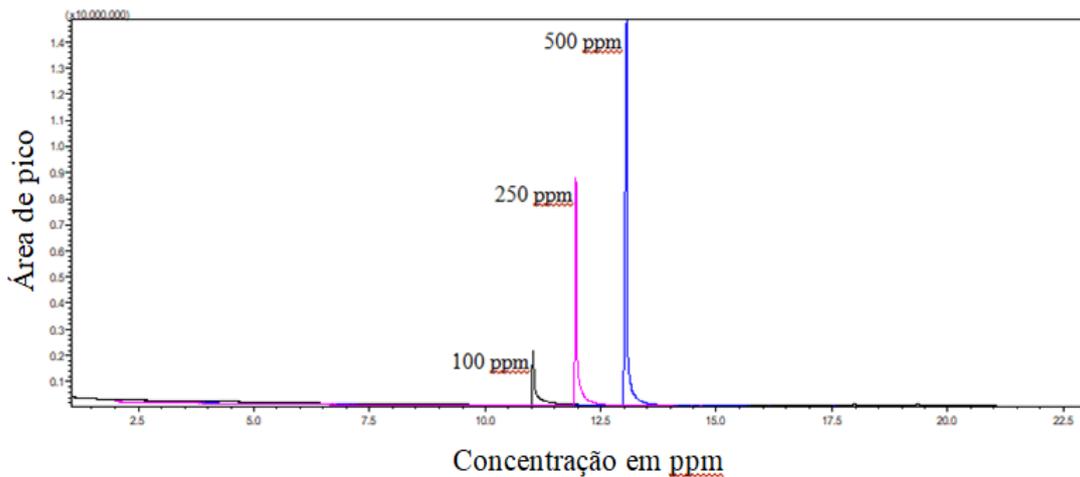


Figura 8: Resultados das áreas do pico máximo de acordo com a concentração de DEET em aparelho de Cromatograma, São Cristóvão 2018.

Para as análises dos produtos em diferentes princípios ativos de DEET, foram utilizados 1 mg da para 1 mL de Hexano. As concentrações sinalizadas levaram em consideração o pico do DEET que está no cromatograma (Figura 8). A curva de quantificação resultou na equação: $Y = 88482x + 2 \cdot 10^6$ (onde y a altura do pico e x a concentração de DEET), $R^2 = 0,9989$. Esta equação foi utilizado para o cálculo da concentração de DEET em cada produto, de acordo coma as áreas de pico encontradas para cada produto.

4.1.1 Repelente Baruel (9,5%)

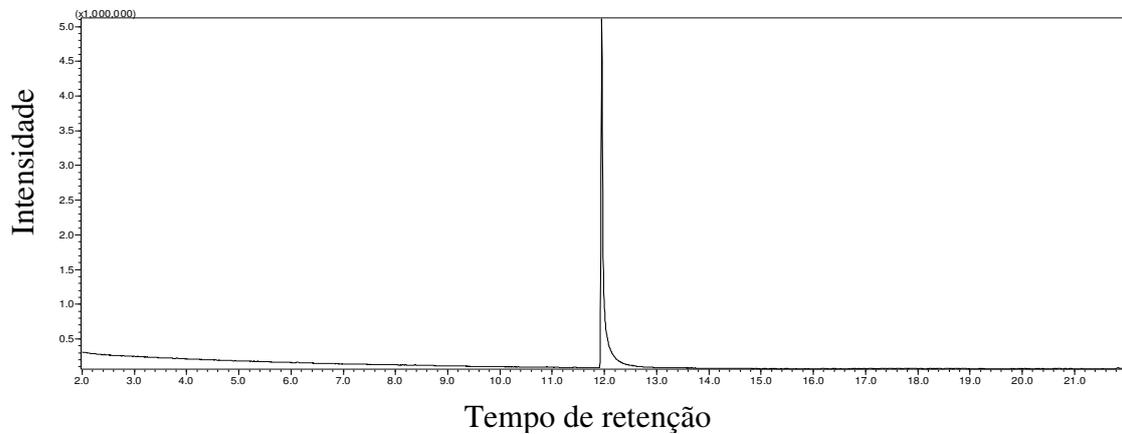


Figura 9. Cromatograma mostrando o tempo de retenção para DEET no repelente Baruel a 9,5% do produto, São Cristóvão 2018.

Tempo de retenção: 11.948

Altura : 5000000

Área: 1484924

Concentração: 100%

Equação: $Y = 88482x + 2 \cdot 10^6$

$1484924 = 88482x + 2 \cdot 10^6$

$x = 145,21 \text{ pmm ou } 14,5\%$

Resultado da análise: 14,5% do DEET

4.1.2 Repelente Expert Total Lote 1705265 (Segundo Lote / 15%)

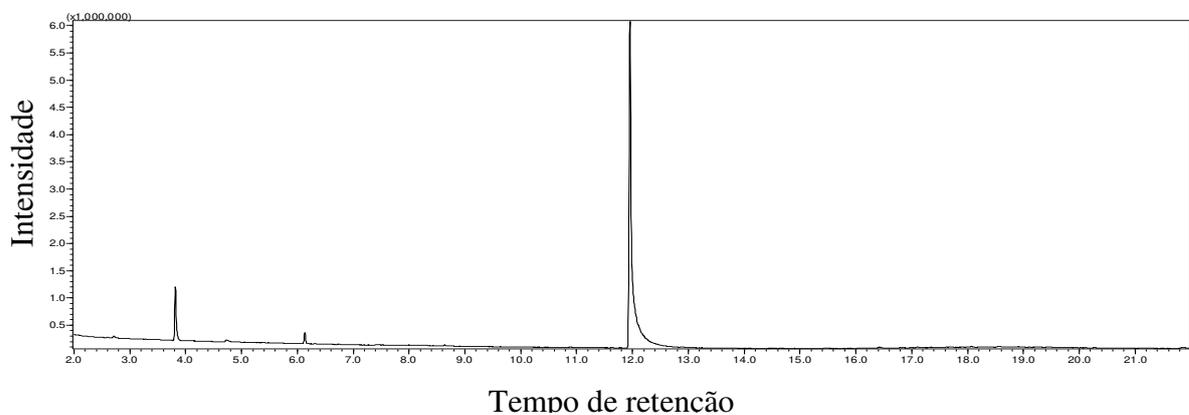


Figura 10. Cromatograma mostrando o tempo de retenção para DEET no repelente Expert Total segundo Lote a 15% do produto, São Cristóvão 2018.

Tempo de retenção: 11.954

Altura: 5000000

Área: 18992554

Concentração: 90,11%

Equação: $Y=88482x+2*10^6$

$88482x=18992554-2*10^6$

$x = 192,4 \text{ pmm ou } 19,2\%$

Resultado da análise: 19,2% do DEET

4.1.3 Repelente Expert Total (Lote 1612043) (Primeiro Lote/ 15%)

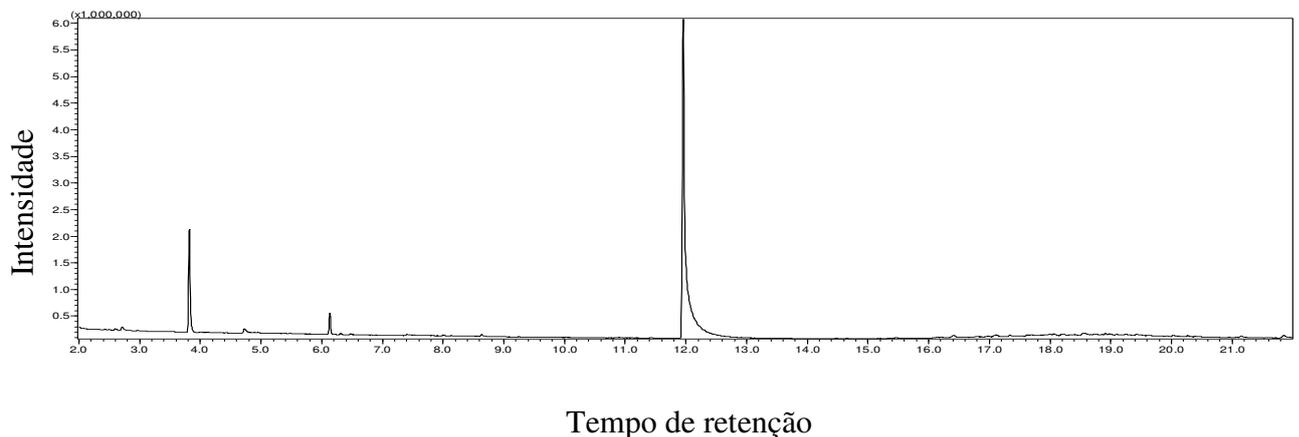


Figura 11. Cromatograma mostrando o tempo de retenção para DEET no repelente Expert Total primeiro Lote a 15% do produto, São Cristóvão 2018.

Tempo de retenção: 11.955

Altura: 5000000

Área: 20972492

Concentração: 82,40%

Equação: $Y=88482x+2*10^6$

$88482x=20972492-2*10^6$

$x = 214,4221\text{pmm ou } 21,44\%$

Resultado da análise: 21,44% do DEET

4.1.4 Repelente Super Repelex Aerosol (11%)

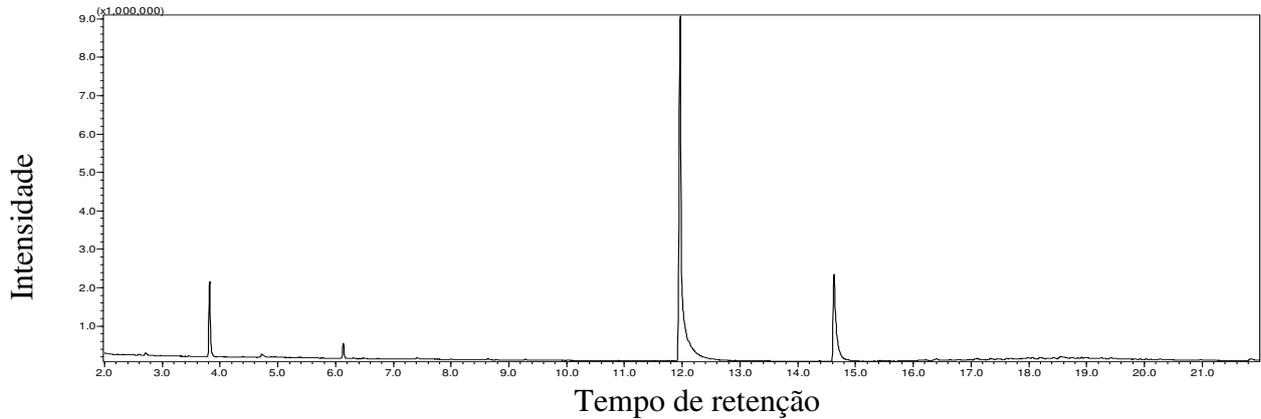


Figura 12. Cromatograma mostrando o tempo de retenção para DEET no repelente Baruel a 9,5% do produto, São Cristóvão 2018.

Tempo de retenção: 11.963

Altura: 5000000

Área: 29631467

Concentração: 70,68%

Equação: $Y = 88482x + 2 \cdot 10^6$

$88482x = 29631467 - 2 \cdot 10^6$

$x = 312,2835 \text{ pmm ou } 31,2\%$

Resultado da análise: 31,2% do DEET

4.1.5 Repelente Off Family (7,125%)

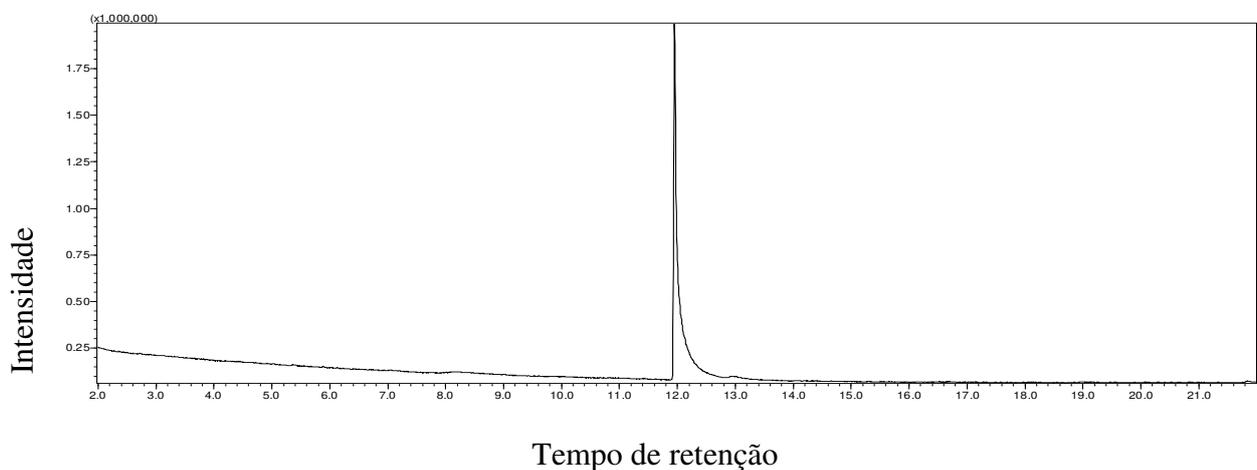


Figura 13. Cromatograma mostrando o tempo de retenção para DEET no repelente OFF Family a 7,25% do produto, São Cristóvão 2018.

Tempo de retenção: 11.955

Altura:5000000

Área: 20972492

Concentração: 82,40%

Equação: $Y=88482x+2*10^6$

$88482x=8555401-2*10^6$

$x = 74,0874\text{pmm}$ ou 7,4%

Resultado da análise: 7,4% do DEET

5 DISCUSSÃO

Com a epidemia do ZIKV no Brasil foram enfatizadas a adesão de medidas de proteção como o uso de repelentes, mosquiteiros, mudança na forma de se vestir-se, uso de telas de proteção nas portas e janelas, principalmente no grupo de gestantes devido ao risco da microcefalia nos recém-nascidos (ALPERN et al., 2016). O uso de repelentes como medida de proteção às picadas de *Ae.aegypti*, teve uma adesão significativa pela população de um modo geral principalmente pelas gestantes (WYLI et al., 2016).

No Brasil, uma grande divulgação e aumento nas vendas de repelentes ocorreram a partir da epidemia do zika vírus e dos casos de microcefalia (GYAWALI et al.,2016). Os repelentes passaram a ser vendidos amplamente e livremente no comércio como farmácias e supermercados, com marcas variadas e princípios ativos diferenciados, conforme preço e tempo de proteção. Entre os anos de 2016 e 2018 houve aumento na procura desses produtos, chegando 57% de aumento nas vendas (SALGE et al.,2018). Embora a epidemia de ZIKV tenha diminuído, a transmissão ainda persiste com elevada infestação domiciliar por *Ae.aegypti* (DULGHEROFF et al., 2018), assim as medidas de controle continuam fundamentais.

Os produtos analisados neste estudo por meio de bioensaios *in vivo* apresentaram resultados inferior ao que consta em seus rótulos, no que diz respeito ao tempo de eficácia do produto, apesar de que neste trabalho avaliamos o tempo de proteção completa (TPC) e alguma proteção ainda possa persistir após esse tempo. Apesar de algumas marcas apresentarem o mesmo princípio ativo, o DEET, porém com concentrações e apresentações diferentes, os resultados das medianas foram similares nas concentrações de 7,125% e 9,5%

(pastos) e 10% (líquido) com um de TPC 30 minutos. Essa informação é relevante inclusive em termos econômicos, uma vez que o aumento da concentração está associado ao preço do repelente, mas não foi observada diferença em relação ao tempo de proteção completa, quando a concentração foi igual ou inferior a 10%. Já nas concentrações acima de 10%, mostraram maior tempo de proteção, como a de 11% (aerossol) com mediana de 90 minutos e a de 15% (líquidos primeiro e segundo lotes), com mediana de 60 minutos.

Observando-se a variação da amplitude máxima do TPC entre os voluntários, o DEET padrão a 10% apresentou amplitude um proteção de máxima de 90 minutos, a marca OFF Family 7,125% demonstrou amplitude máxima inferior a 60 minutos. O produto Baruel (9,5%), embora em concentração semelhante ao DEET analítico, apresentou sua amplitude máxima de 30 minutos, demonstrando resultados menos expressivos, além de que no tempo zero já não conferia proteção em um dos voluntários, apesar de apresentar uma concentração maior que a marca OFF Family. Esses resultados indicam eficácia menor deste produto em relação aos demais, demonstrando alguma perda, seja na concentração do princípio ativo na embalagem, na formulação ou outras variáveis que possam ter interferido na eficácia do produto. O fato do produto falhar já no tempo zero deixa o usuário exposto às picadas, com a falsa ideia de que estaria desprotegido.

Em relação ao DEET, o melhor resultado apresentando foi o repelente Super Repelex com DEET na concentração de 11%, cuja mediana foi de 90 minutos, com amplitude de 60 a 90 minutos, tendo apresentado um TPC máxima (90 minutos) em quatro dos voluntários nos bioensaios, demonstrando uma proteção melhor diante dos outros produtos, mesmo aquele indicando concentrações de rótulo 15%, demonstrando uma proteção melhor que os demais.

Os testes com o repelente Expert Total 15%, demonstrou uma mediana de 60 minutos, com amplitude entre 30 a 90 minutos. E em virtude do resultado aparentemente contraditório deste produto em relação aos demais, uma vez que ele possui maior concentração de DEET, mas mediana de TCP inferior a outros produtos com concentração menor, um outro lote do produto foi obtido e avaliado. Porém, os resultados para o segundo lote mostraram igualmente mediana de 60 minutos, embora amplitude um pouco menor e melhor, variando entre 60 e 90 minutos.

O repelente Extreme Total 15% foi ofertado pelo Ministério da saúde, pelo programa Bolsa família. Apesar de no rótulo do produto indicar 10 horas de TPC, os resultados obtidos de dois produtos da mesma marca, mas de lotes diferentes, não ultrapassaram 90 minutos de proteção total em alguns voluntários, sendo a moda e a mediana 60 minutos, mostrando um risco para as gestantes que fazem uso apenas do repelente como medida de proteção uma vez

ao dia, como sugerido no rótulo. Embora este produto divulgue uma proteção de até 10 horas, a maioria dos estudos já realizados mostram que duração oferecida não é longa em produtos com concentrações superiores a 20% (LUPI et al., 2013). Foi observada uma redução das picadas, em relação ao controle, 30 minutos após o TPC, todavia os voluntários já recebiam várias picadas.

Após conclusão dos bioensaios, foi observado que entre os produtos que possuem como princípio ativo o DEET, aqueles com concentrações acima de 10% conferem tempo de proteção melhor, assim tendo um intervalo de reaplicação do produto menor e garantindo ao indivíduo maior proteção contra a picada de *Ae. aegypti*. Todos os produtos com concentração igual ou inferior a 10% apresentaram mediana de TCP de 30 minutos, o que pressupõe aplicações repetidas, o que não é indicado, nem conveniente. As recomendações disponíveis indicam quantidade de aplicações restrito a apenas três vezes por dia, principalmente em produtos com concentrações de DEET elevadas, podendo o seu aumento ocasionar reações como as dermatites, alergias respiratórias, toxicidade e em casos raros problemas neurológicos (TOMAL et al., 2016).

Nos experimentos utilizando o princípio ativo IR3535, dois produtos com concentrações semelhantes, Repeden 12% e Loção Johnson baby 12,5% apresentaram medianas de TCP de 30 minutos e 60 minutos respectivamente. A amplitude de proteção apresentou também valores diferentes, sendo para Repeden de 30 a 60 minutos e Loção Johnson baby de 60 a 90 minutos. Esses produtos indicam até quatro horas de repelência, todavia, estudos disponíveis mostram que concentrações acima de 20% são necessárias para a eficácia compreendida de 4 a 6 horas (SORGE et al., 2007).

Para o princípio ativo icaridina, o produto analisado foi o Exposit Tetra Extreme com 25% de icaridina. A época da realização do estudo, não estavam disponíveis comercialmente produtos com concentrações inferiores. Os resultados foram mediana de 120 minutos e amplitude de proteção entre 60 e 120 minutos, conferindo até duas horas de proteção total, demonstrando melhor resultado de proteção entre todos os repelentes com princípios ativos específicos testados, o que seria esperado, uma vez que o máximo da concentração de DEET avaliada foi de 15%. De qualquer maneira, estudos mostraram que produtos à base de Icaridina conferem uma proteção melhor em comparação aos à base de DEET (RIBAS et al., 2010). Na África, foram realizados estudos onde se verificou a potência da picaridina contra o *Ae. aegypti*, constatando que sua eficácia é de 1,1 a 2,0 vezes mais potente do que outros repelentes à base de DEET (BADOLO et al., 2017).

Os resultados das análises mostraram-se resultados inferiores ao que seria esperado, em todos os no que se refere ao tempo de proteção completa, pois os períodos de TCP foram inferiores ao que seria esperado, de acordo com a estimativa do rótulo. Nos produtos cujo princípio ativo era o DEET observou-se uma mediana máxima de 90 minutos, em produtos cujo rótulos indica uma proteção de até 5 horas. Os a base de IR3535 a mediana obtida foi de no máximo uma hora e indicação do fabricante de proteção até 4 horas. Já para os que contém Icaridina observou-se uma proteção de duas horas, cujo rótulo indica proteção de até 4 horas.

Os resultados dos ensaios químicos utilizando o princípio ativo DEET, com os produtos Baruel, Expert Total (com dois lotes diferentes) e Super Repelex Aerossol, foram inconclusivos diante do que especifica os rótulos dos produtos e os ensaios biológicos, exceto o repelente da marca off Family que mostrou resultado de concentração próximo do que esperava.

Nos bioensaios realizados, o tempo de proteção total variou conforme o produto utilizado no experimento, havendo uma variação quanto ao número de pousos dos mosquitos nos braços controle e tratado (com repelente), sendo utilizados seis voluntários de sexos diferentes, com o objetivo de melhorar a estimativa. Todavia a redução do número de picadas do mosquito não impede a transmissão da doença, visto que uma única picada do artrópode infectado pode transmitir o vírus (LUPPI et al., 2013).

Os resultados dos bioensaios com os repelentes demonstraram que a população está em risco de ser infectada, mesmo em uso dos produtos, pois o tempo que o rótulo sinaliza corresponde à redução no número de picadas e não o tempo de proteção completa do produto. Assim torna-se necessária ajustar as concentrações e o tempo de reaplicação, e estes serem especificados nos rótulos dos produtos para que a população principalmente as gestantes não fiquem expostas ao risco de infecção. A permanência do produto na pele leva uma redução ao longo do tempo devido ao clima quente e úmido, o aumento da sudorese e substâncias exaladas da pele (suor, dióxido de carbono e ácido lático) tornando necessárias reaplicações do produto para que não haja prejuízos no grau de proteção do repelente (RODRIGUEZ et al., 2017). Assim políticas públicas de recomendações do DEET devem levar em consideração as informações a respeito da toxicidade, o histórico do seu uso e segurança o risco representado pelas doenças transmitidas por vetores (WYLIE, 2016).

6 CONCLUSÃO

Produtos com princípio ativo a base de DEET mostraram melhores resultados nos experimentos com os voluntários em ambos os sexos, em concentrações superiores a 10% com TPC chegando a 90 minutos, mostrando, em concentrações inferiores uma proteção de apenas 30 minutos. O produto a base de Icaridina a 25% apresentou proteção de 120 minutos e menor proteção com 60 minutos. Produtos a base de IR3535 mostraram um resultado máximo de 90 minutos com concentrações similares (12%) e com proteção inferior a 30 minutos.

Através dos experimentos foram vistos que os repelentes vendidos no comércio e utilizados nos bioensaios apresentaram uma redução das picadas contra os mosquitos *Aedes aegypti*, com tempo de proteção total informado inferior ao indicado nos rótulos e descrito na embalagem. Fazendo necessário uma nova recomendação a respeito do uso do repelente, sua concentração adequada e o número de reaplicações do produto no indivíduo, garantindo uma proteção para a população contra doenças que são transmitidas por insetos.

REFERÊNCIAS

ALPERN, J. D; DUNLOP, S. J; DOLAN, B. J; STAUFFER, W. M; BOULWARE, D. R. Personal Protection Measures Against Mosquitoes, Ticks and Other Arthropods. **Medical Clinics of North America**, v. 100, n. 2, p. 303-3116.

BADOLO, A. et al. Evaluation of the sensitivity of *Aedes aegypti* and *Anopheles gambiae* complex mosquitoes to two insect repellents: DEET and KBR 3023. **Trop Med Int Health**, v. 9, p. 330-4, 2017.

BREISCH, N. L. Prevention of arthropod and insect bites: repellents and other measures. UpToDate®, **Rev Saúde Pública**, v. 51, n. 30, 2017.

BRAGA, I. A; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiol Serv. Saude**, Brasília, v. 16, n. 4, p. 279-93, out-dez, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Febre de chikungunya: manejo clínico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe especial Febre Amarela no Brasil, Nº 01/2018, 2018.

BROWN, M; HERBERT, A. A. Insect repellents: an overview. Clinical review. **J Am Acad Dermatol.**, v. 36, p. 243-9, 1997.

CAMPOS, G. S; BANDEIRA, A. C; SARDI, S. I. Zika Virus outbreak, Bahia, Brazil. **Emerg Infect Dis.**, v. 21, n. 10, p. 1885-6, 2015.

CASTRO JR, F. P. et al. Ciclos de vida comparados de *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) do semiárido da Paraíba. **Iheringia, Série Zoologia**, Porto Alegre, v. 103, n. 2, p. 118-123, 2013.

CATMAT, Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites. **Can Commun Dis Rep**, v. 31, p. 1-18, 2015.

CDC, CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Dengue. USA, 2014. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/dengue/epidemiology/index.html>>. Acesso em: 18 fev. 2018.

CILEK, J. E; PETERSEN, J. L; HALLMON, C. E. Comparative efficacy of IR3535 and deet as repellents against *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. **J Am Mosq Control Assoc**, v. 20, p. 299-304, 2004.

COELHO, G. E. Dengue: desafios atuais. **Epidemiol Serv. Saude.**, v. 17, n. 3, p. 231-3, jul-set, 2008.

CONSOLI, R. A. G. B; OLIVEIRA, R. L. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: **FioCruz**; 1994. 228 p. Disponível em: <<http://static.scielo.org/scielobooks/th/pdf/consoli-9788575412909.pdf>>. Acesso em: 18 fev. 2018.

COSTA, Z. G. A. et al. Evolução histórica da vigilância epidemiológica e do controle da febre amarela no Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude.**, v. 2, n. 1, p. 11-26, mar, 2016.

COSTANTINI, C; BADOLO, A; ILBOUDO-SANOGO, E. Field evaluation of the efficacy and persistence of insect repellents DEET, IR3535, and KBR 3023 against *Anopheles gambiae* complex and other Afrotropical vector mosquitoes. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 98, p. 644-52, 2004.

DONALISIO, M. R; FREITAS, A. R. R; VON ZUBEN, A. P. B. Arboviroses emergentes no Brasil: desafios para a clínica e implicações para a saúde pública. **Rev Saúde Pública**, v. 51, n. 30, 2017.

DULGHEROFF, A. C. B; VIEIRA, L. C; COSTA, L. T. F; CAVALCANTE, Y. A. Zika Vírus: O Estado da Arte. **Rev Cient do ITPAC, Araguaína**, v. 9, n. 2, 2016.

DYE, C. The analysis of parasite transmission by bloodsucking insects. **Annu Rev Entomol.**, v. 37, p. 1-19, 1992.

FAUCI, A. S; MORENS, D. M. Zika virus in the Americas- yet another arbovirus threat. **N Engl J Med.**, v. 374, n. 1, p. 601-604, 2016.

FRADIN, M. S; DAY, J. F. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. **N Engl J Med**, v. 347, p. 13-8, 2002.

GLEISER, R. M.; BONINO, M. A.; ZYGADLO, J. A. Repellence of essential oils of aromatic plants growing in Argentina against *Aedes aegypti*. **Parasitol Res**, v. 108, p. 69-78, 2010.

GREIVE, K .A. et al. Development of Melaleuca oils as effective natural-based personal insect repellents. **Australian Journal of Entomology**, v. 49, p. 40-48, 2010.

GYAWALI, N; BRADBURY, R. S; TAYLOR-ROBINSON, A. W. The global spread of zika virus: Is public and media concern justified in regions currently unaffected? **Infectious diseases of poverty**, v. 5, n. 1, p. 1-6, 2016.

HAYES, E. B. Zika virus outside Africa. **Emerg Infect Dis.**, v. 15, n. 9, p. 1347-50, 2009.

KOREN, G; MATSUI, D; BAILEY, B. DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. **Canadian Medical Association Journal**, v. 169, no. 3, p. 209-212, 2003.

KUCHARZ, E. J; CEBULA-BYRSKA, I. Chikungunya fever. **Eur J Intern Med.**, v. 23, n. 4, p. 325-9, 2012.

LIMA-CAMARA, T. N. Arboviroses emergentes e novos desafios para a saúde pública no Brasil. **Rev Saúde Pública**, v. 50, n. 36, 2016.

LUPI, E.; HATZ, C.; SCHLAGENHAUF, P. The efficacy of repellents against Aedes, Anopheles, Culex and Ixodes spp. - a literature review. **Travel Med Infect Dis**. v. 11, no. 6, p. 374-411, 2013

MANRIQUE-SAIDE, P. et al. Use of insecticide-treated house screens to reduce infestations of dengue virus vectors, Mexico. **Emerg Infect Dis**, v. 21, n. 2, p. 308-11, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52 de 2016, v. 48, n. 3, 2017a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Emergência epidemiológica de febre amarela no Brasil, no período de dezembro de 2016 a julho de 2017, v. 48, n.28, 2017b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 21 de 2016, v. 47, n. 27, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde – Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da dengue. Balanço Dengue Semana Epidemiológica até semana 12 de 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

MIOT, H. A. et al. Comparative study of the topical effectiveness of the andiroba oil (*Carapa guianensis*) and Deet 50% as repellent for aedes sp. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 46, p. 253-6, 2004.

MUCCI, L. F et al. Haemagogus leucocelaenus and other mosquitoes potentially associated with sylvatic yellow fever in Cantareira State Park In the São Paulo metropolitan area, Brazil. **Journal of the American Mosquito Control Association**. v. 32, n. 4. dez 2016.

NAUCKE, T. J. et al. Field evaluation of the efficacy of proprietary repellent formulations with IR3535 and picaridin against *Aedes aegypti*. **Parasitol Res**, v. 101, p. 169-77, 2007.

NAUCKE, T. J; LORENTZ, S; GRUNEWALD, H. W. Laboratory testing of the insect repellents IR3535 and DEET against *Phlebotomus mascittii* and *P. duboscqi* (Diptera: Psychodidae). **Int J Med Microbiol**, v. 296, sup., 40, p. 230-2, 2016.

NORRIS, D. E. Mosquito-borne diseases as a consequence of land use change. **EcoHealth**, v. 1, n. 1, p. 19-24, 2014.

RAJAN, T. V. A double-blinded, placebo-controlled trial of garlic as mosquito repellent; a preliminary study. **Med Vet Entomol.**, v. 19, n. 1, p. 84-9, 2016.

RIBAS, J; CARREÑO, A. M. Avaliação do uso de repelentes contra picada de mosquitos em militares na Bacia Amazônica. **An Bras Dermatol.**, v. 85, n. 1, p. 33-8, 2010.

RODRIGUEZ-MORALES A. J. No era suficiente con dengue y chikungunya: llegó también Zika. **Archivos de Medicina**, v. 11, n. 2-3, p. 1-4, 2015.

RODRIGUEZ, S. D; CHUNG, H; GONZALES, K. K; VULCAN, J; LI, Y. Efficacy of some wearable devices compared wuth spray-on insect reeppents for the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* . **J.Insect Sci**. v. 17, p. 1-6, 2017.

RUST, R. S. Human arboviral encephalitis. **Semin Pediatr Neurol.**, v. 19, n. 3, p. 130-51, set, 2012.

SALGE, A. K. M; CASTRAL, T; SOUSA, M; SOUZA, R; MINAMYSAIA, R; SPUZA, S. Infecção do vírus Zika na gestação e microcefalia em recém-nascidos: revisão integrativa de literature. **Revista Eletr de Enferm**, v. 18, n. 1, p. 1-14, 2018.

SCHIMIDT, C. W. Oustmarting olfaction: the next generation of mosquito repellents. **Environ Health Perspect.**, v. 113, n. 7, p. 468-71, 2005.

SCOTT, T. W. et. Detection of multiple blood feeding in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) during a single gonotrophic cycle using a histologic technique. **J Med Entomol.**, v. 30, n. 1, p. 94-9, jan, 1993.

SHULSE, C. D; SEMLITSCH, R. D; TRAUTH, K. M. Mosquitofish dominate amphibian and invertebrate community development in experimental wetlands. **J Appl Ecol.**, v. 50, n. 5, p. 1244-56, jun, 2014.

SILVA, H. H. G; SILVA, I. G. Influência do período de quiescência dos ovos sobre o ciclo de vida de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera, Culicidae) em condições de laboratório. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 32, n. 4, p. 349-55, jul-ago, 2016.

SORGE, F. et al. Children arthropod bites protective measures: insecticides and repellents. **Arch Pediatr**, v. 14, n. 12, p. 1442-50, 2007.

STEFANI, G. P; et al. Repelentes de insetos: recomendações para uso em crianças. **Ver Paul Pediatr**. v. 27, p. 81-89, 2009.

TOMAL, N. R. Zika Vírus associado à microcefalia. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 3, n. 2, p. 32-45, 2016.

TRONGTOKIT, Y. et al. Comparative repellency of 38 essential oils against mosquito bites. **Phytother Res**, v. 19, n. 4, p. 303-9, 2005.

VALERIO, L; MAROLI, M. Evaluation of repellent and anti-feeding effect of garlic oil (*Allium sativum*) against the bite of phlebotomine sandflies diptera: psychodidae. **Ann Ist Super Sanita.**, v. 41, n. 2, p. 253-6, 2016.

WHO, World Health Organization. Chemical methods for the control of vectors and pests of public health importance [Internet]. Geneve: World Health Organization; 1996. Disponível em:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63504/1/WHO_CTD_WHOPES_97.2.pdf>. Acesso em: 16 fev. 2018.

WHO, World Health Organization. Dengue. Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control, 2009.

WYLIE, B. J; HAUPATMAN, M; WOOLF, A. D; GOLDMAN, R. H. Insect Repellants During Pregnancy in the Era of Zika Virus. **Obstetrics e Gynecology**, v. 128, n. 5, p. 1111-15, 2016.

ZARA, A. L. S. A et al. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, v. 25, n. 2, p. 391-404, 2016.

APÊNDICE A – TCLE

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome da Pesquisa:

Avaliação da atividade de formulações comerciais de repelentes sobre Mosquitos *Aedes aegypti* (Diptera- culicidae)

Aprovado pelo comitê de ética com CAEE: 66451316.0.0000.5546

Pesquisadora responsável

Discente: Adriana dos Santos Estevam (79) 99941.9918, dricaestevam@bol.com.br

Instituição Responsável pela pesquisa

Universidade Federal de Sergipe (UFS)- Departamento de Morfologia (DMO)

Informações aos voluntários

Você está sendo convidado/a para participar de uma etapa da pesquisa “Avaliação da atividade de formulações comerciais de repelentes sobre Mosquitos *Aedes aegypti* (Diptera- culicidae)” sua participação não é obrigatória. A qualquer momento, você pode desistir de participar e retirar o seu consentimento, sem que haja qualquer prejuízo em relação com os pesquisadores ou com a Universidade Federal de Sergipe.

O objetivo desta etapa do trabalho é comparar a eficácia e duração de repelentes na proteção contra a picada de mosquitos da espécie *Aedes aegypti*. Os repelentes utilizados serão a base de DEET, são produtos registrados pela ANVISA e utilizados rotineiramente contra picadas de *Aedes aegypti*.

Sua participação nesta etapa da pesquisa consistirá na lavagem do antebraço esquerdo com sabão, água corrente e secado, esta área será exposta dentro de uma gaiola contendo 50 fêmeas do mosquito *Aedes aegypti* por 30 segundos. O experimento só continuará se pelo menos 10 fêmeas pousarem em seu braço nesse tempo. O antebraço direito será tratado com produto a base de DEET e exposto dentro da gaiola contendo 50 fêmeas de mosquito *Aedes aegypti* por 30 segundos. A introdução dos braços na gaiola por 30 segundos será repetida a cada 30 minutos (ou 60 minutos após o primeiro pouso no braço tratado). O experimento terminará assim que o repelente falhar ou até 6 horas de duração. Os mosquitos serão provenientes da cepa Rockefeller criada em laboratório, livres de infecção, considerada padrão de suscetibilidade a inseticidas e repelentes.

Os riscos antecipáveis em decorrência da participação na pesquisa estão relacionados eventuais reações alérgicas devido a sensibilidade ao repelente ou á picada. Nesse caso, o voluntário que representar reações de sensibilidade será afastado do ensaio. Devido á irritação que ocorre após a picada, será oferecido a você uma bolsa de gelo ou loção a base de calamina no final do período de exposição para amenizar o incômodo causando pelo prurido.

Para a participação nesta pesquisa os voluntários devem estar saudáveis, apresentar idades entre 18 e 50 anos, não possuir alergia a picadas de insetos ou repelentes, não estar gestante. Os voluntários não poderão fazer uso de nenhum produto de fragrância, como cremes, perfumes, repelentes ou fumar no dia teste.

A pesquisadora Adriana dos Santos Estevam será responsável por quaisquer despesas decorrentes de reações ou danos aos voluntários relacionados ao ensaio.

As informações obtidas através desta pesquisa serão confidenciais e asseguradas o sigilo sobre sua participação.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone da pesquisadora, podendo tirar dúvidas sobre o projeto e sua participação em quaisquer momento.

Eu:

RG:.....,abaixo assinado, tendo recebido as informações no verso e ciente dos meus direitos abaixo relacionados , concordo em participar como voluntária da pesquisa citada.

- 1- A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros, relacionado com a pesquisa a que serei submetido (a);
 - 2- A liberdade de retirar o meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo;
 - 3- A segurança de que não serei identificado (a) e de que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada com a minha privacidade;
 - 4- O compromisso de me proporcionar informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar participando ;
 - 5- Que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa;
- Tenho ciência do exposto acima e desejo colaborar coma pesquisa.

São cristovão,.....de.....de.....

Assinatura do/da voluntário/a.....

br-jun, 2016.

APÊNDICE B – CARTA DE APROVAÇÃO DO CEP

UFS - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE ARACAJÚ
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da atividade de formulações comerciais de repelentes sobre Mosquitos *Aedes aegypti* (Diptera- culicidae)

Pesquisador: ADRIANA DOS SANTOS ESTEVAM

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66451316.0.0000.5546

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.050.510

Apresentação do Projeto:

O projeto apresenta a hipótese: os repelentes disponíveis hoje no mercado não tem eficácia e durabilidade necessária para permitir uma proteção suficiente.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Geral : Avaliar a eficácia de formulações comerciais de repelentes sobre o mosquito *Aedes aegypti*.

Objetivo Secundário:

Específicos: Avaliar o tempo de proteção das formulações de repelentes comerciais disponíveis no mercado.

Comparar a eficácia dos diversos princípios ativos disponíveis no mercado.

Riscos:

Desconforto a picada de insetos e prurido. Diante desses fatores foram disponibilizados loções a base de lidocaína para alívio das picadas.

Benefícios:

Padronizar uma nova recomendação a respeito do uso dos repelentes utilizados comercialmente, definindo seu tempo de duração e seu efeito repelente contra mosquitos *Aedes aegypti*.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

UF: SE

Município: ARACAJU

CEP: 49.060-110

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cephu@ufs.br

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cephu@ufs.br

Página 02 de 03

UFS - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE ARACAJÚ
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.050.510

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa será observacional, experimental, descritiva e irá avaliar a eficácia e sensibilidade dos repelentes comercialmente utilizados pela população a base de: DEET, Icarina, IR3535 e aprovados pela Anvisa. Os bioensaios de repelência serão realizados através de teste braço-gaiola, onde através da exposição do braço tratado com repelente realizará exposição a mosquitos (livres de infecção).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.No entanto, será necessário colocar no TCLE o timbre da instituição proponente da pesquisa e o benefício conforme descrito no projeto.

Recomendações:

Colocar no TCLE o timbre da instituição proponente da pesquisa e o benefício conforme descrito no projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplicam. Ver recomendação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_803583.pdf	26/03/2017 22:30:59		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOMESTRADO.docx	26/03/2017 22:30:14	ADRIANA DOS SANTOS ESTEVAM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	17/10/2016 00:35:01	ADRIANA DOS SANTOS ESTEVAM	Aceito
Folha de Rosto	SCANER.pdf	16/10/2016 22:15:15	ADRIANA DOS SANTOS ESTEVAM	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UFS - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DE ARACAJU
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



Continuação do Parecer: 2.050.510

ARACAJU, 08 de Maio de 2017

Assinado por:
Anita Hermínia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cephu@ufs.br