

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
(MESTRADO PROFISSIONAL)**

ZOÉ PAULINA FEUSER

**EFICÁCIA DOS ATIVOS DEET, IR3535 E PICARIDIN USADOS
COMO REPELENTE DE USO TÓPICO CONTRA O *Aedes*
*Aegypti***

CRICIÚMA

2018

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
(MESTRADO PROFISSIONAL)**

ZOÉ PAULINA FEUSER

**EFICÁCIA DOS ATIVOS DEET, IR3535 E PICARIDIN USADOS
COMO REPELENTE DE USO TÓPICO CONTRA O *Aedes*
*Aegypti***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Maria Inês da Rosa

Co-Orientadora: Prof^ª. Dra. Fernanda de Oliveira Meller

**CRICIÚMA
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

F426e Feuser, Zoé Paulina.

Eficácia dos ativos DEET, IR3535 e Picaridin usados como repelentes de uso tópico contra o *Aedes Aegypti* / Zoé Paulina Feuser. - 2018.

104p. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Criciúma, 2018.

Orientação: Maria Inês da Rosac.

Coorientação: Fernanda de Oliveira Meller.

1. *Aedes Aegypti*. 2. Insetos como transmissores de doenças - Prevenção. 3. Repelentes de insetos - Eficiência. 4. DEET. 5. Picaridin. 6. IR 3535. I. Título.

CDD 23. ed. 614.4323



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
Pró-Reitoria Acadêmica
Diretoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - (Mestrado Profissional)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 31. De 26.01.2016

Ata da Defesa Pública de Dissertação da mestranda **ZOÉ PAULINA FEUSER**. No dia 10 (dez) do mês de agosto do ano de dois mil e dezoito, às 08h00, na Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC reuniram-se os membros da Banca Examinadora, composta pelos professores: Profa. Dra. Maria Inês da Rosa (Orientadora), Profa. Dra. Cristiane Damiani Tomasi (Membro/PPGSCol/UNESC) e Profa. Dra. Josiane Budni (Membro externo/UNESC). Afim de argüirem a defesa de Dissertação de Mestrado de **ZOÉ PAULINA FEUSER** subordinado ao título: **“EFICÁCIA DOS ATIVOS DEET, IR3535 E PICARIDIN USADOS COMO REPELENTE DE USO TÓPICO CONTRA O Aedes Aegypti”**. Aberta a sessão pelo Presidente da mesma, coube a mestranda, sob a forma regulamentar, expor o tema de sua Defesa de Dissertação, findo o que, dentro do tempo estabelecido, foi questionada pelos membros da Banca Examinadora, procedendo, em seguida, às explicações que se faziam necessárias. O conceito final atribuído pela Banca Examinadora foi:

APROVADO () REPROVADO

RECOMENDAÇÕES DA BANCA:

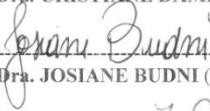
BANCA EXAMINADORA:



Profa. Dra. **MARIA INÊS DA ROSA** (Orientadora)



Profa. Dra. **CRISTIANE DAMIANI TOMASI** (Membro/PPGSCol/UNESC)



Profa. Dra. **JOSIANE BUDNI** (Membro Externo/UNESC)

MESTRANDA: 

ZOÉ PAULINA FEUSER

Criciúma, SC, 10 de agosto de 2018.

Folha Informativa

Esta dissertação foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Biomedicina Translacional do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que iluminou o meu caminho durante esta jornada. A todos os docentes e professores que me inspiram nessa caminhada. A minha família que, com muito carinho e apoio sempre estiveram no meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a DEUS, por ter me dado a permissão de chegar até aqui, e por toda a força concedida na concretização desse sonho.

Não posso deixar de agradecer a minha querida orientadora, Professora Maria Inês da Rosa, que acreditou no meu potencial e contribui muito nessa caminhada. Obrigada por toda a paciência e empenho com que sempre me orientou neste trabalho.

A todos integrantes do Laboratório de Epidemiologia – LABEPI que me auxiliam nesse processo. Um agradecimento especial a Tamy Colonetti que me ajudou muito a ultrapassar esse obstáculo, pelo empenho e grande apoio prestado.

Aos demais professores e colegas do PPGSCol, pela oportunidade das trocas de saberes e construções realizadas.

Aos colegas de mestrado e aos meus amigos, que sempre estiveram dispostos a escutar e me valorizarem tanto como pessoa. Obrigada pela amizade!.

Por último, quero agradecer à minha família pelo apoio incondicional que me deram e incentivo a novos desafios. Principalmente ao meu companheiro Tiago por estar sempre ao meu lado durante esses anos.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”
Arthur Schopenhauer

RESUMO

Introdução: As doenças ocasionadas por mosquitos debilitam milhões de pessoas a cada ano e dizimam muitas vidas, representando uma ameaça em nível mundial. Os mosquitos dos gêneros *Aedes*, por exemplo, são capazes de transmitir numerosas doenças diferentes, entre elas se destacam a dengue, o zika vírus, a febre amarela e a chikungunya. Considerando que ainda não existem vacinas eficazes para todas as doenças transmitidas por esses insetos, a medida profilática mais antiga e eficiente contra os mosquitos é o uso individual de repelentes de insetos de uso tópico. As principais substâncias ativas dos repelentes comercializados são DEET, IR3535 e Picaridin. **Objetivo:** O objetivo dessa revisão sistemática é determinar a eficácia dos ativos com a finalidade de repelência de inseto para uso tópico contra o mosquito *Aedes Aegypti*. **Métodos:** Uma pesquisa sistemática foi realizada até junho de 2018 usando bases de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library e fontes de literatura cinzenta para estudos que utilizaram os seguintes termos: “*Aedes Aegypti*” “topical repellents” “picaridin” “deet” “IR3535”. A avaliação da qualidade do estudo foi realizada usando a lista de verificação de avaliação da qualidade de Downs e Black. **Resultados:** Dos 18 incluídos nesta revisão, a maioria foi de baixa qualidade metodológica. É difícil testar e quantificar a repelência, devido inúmeras variáveis, como fatores fisiológicos e ambientais e isso foi perceptível nesse estudo. O ativo mais eficaz foi DEET a 80% com proteção de 420 minutos, porém utilizado em uma concentração muito alta, com riscos de efeitos adversos. Seguido da Picaridin a 20% com proteção 410,4 minutos, DEET a 20% com proteção maior que 380 minutos, IR 3535 a 15% protegeu 362 minutos, seguido do IR 3535 a 10% com proteção de 356 minutos e a Picaridin a 10% com proteção de 351,5 minutos. Porém cada um foi realizado com testes que variavam entre si. **Conclusão:** Desta forma recomenda-se a realização de um estudo que compare os três ativos mais comumente utilizados, em concentrações semelhantes e com a mesma metodologia aplicada, para desta forma comparar o desempenho dos repelentes de forma confiável.

Palavras-chave: *Aedes Aegypti*. Repelente de insetos. DEET. Picaridin. IR 3535. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Mosquito-borne diseases weaken millions of people every year and decimate many lives, posing a worldwide threat. Mosquitoes of the genus *Aedes*, for example, are capable of transmitting numerous different diseases, among them dengue, zika virus, yellow fever and chikungunya. Considering that there are as yet no effective vaccines for all diseases transmitted by these insects, the oldest and most effective prophylactic measure against mosquitoes is the individual use of topical insect repellents. **Objective:** The objective of this systematic review is to determine the efficacy of the insect repellent for topical use against the *Aedes Aegypti* mosquito. **Methods:** A systematic search was conducted until June 2018 using MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and gray literature sources for studies using the following terms: "*Aedes Aegypti*" "topical repellents" "picaridin" "deet" "IR3535 ". The quality of the study was assessed using the Downs and Black quality assessment checklist. **Results:** Of the 18 included in this review, most were of poor methodological quality. It is difficult to test and quantify the repellency due to numerous variables such as physiological and environmental factors and this was perceptible in this study. The most effective asset was 80% DEET with 420 minute protection, but used at a very high concentration, with risks of adverse effects. Followed by 20% Picaridin with protection 410.4 minutes, 20% DEET with protection greater than 380 minutes, 15% IR 3535 protected 362 minutes, followed by 10% IR 3535 with 356 minute protection and 10% Picaridin % with protection of 351.5 minutes. However each was performed with tests that varied from each other. **Conclusion:** Due to the results found here, it is recommended to carry out a study comparing the three most commonly used assets, in similar concentrations and with the same applied methodology, in order to compare repellent performance reliably.

Keywords: *Aedes Aegypti*. Topical Repellent. DEET. Picaridin. IR 353. Systematic Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mosquito <i>Aedes Aegypti</i>.....	30
Figura 2 - Ciclos epidemiológicos da Febre Amarela.....	33
Figura 3 - Fluxograma da Seleção do Estudo	50
Figura 4 - Método de Gaiola.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação do <i>Aedes Aegypti</i>	29
Tabela 2 - Avaliação da Qualidade Estudos Incluídos.....	52
Tabela 3 - Características de estudos clínicos incluídos.....	56
Tabela 4 - Avaliação da eficácia do ativo, concentração e tempo ...	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
CHIKV	Chikungunya
DEET	N, N-dietil-meta-toluamida
DEN	Dengue
DHF	Dengue Hemorrágico Febre
DSS	Síndrome de Choque de Dengue
EPA	U.S. <i>Environmental Protection Agency</i>
FHD	Dengue Hemorrágico Febre
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	28
1.1 <i>Aedes Aegypti</i>	29
1.2 DOENÇAS TRANSMITIDAS PELO Aedes Aegypti	32
1.2.1 Febre Amarela	32
1.2.2 Dengue	34
1.2.3 Zika Vírus	35
1.2.4 Chikungunya	36
1.3 PREVENÇÃO	37
1.3.1 Repelente de Insetos	39
1.3.1.1 Principais Repelentes de Insetos no Mercado Atual	41
1.3.1.1.1 <i>DEET</i>	41
1.3.1.1.2 <i>Picaridin</i>	43
1.3.1.1.3 <i>IR 3535</i>	43
2 OBJETIVOS	45
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	45
3 MÉTODOS	46
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	46
3.2 LOCAL DO ESTUDO	46
3.3 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS	46
3.3.1 Critérios de Inclusão dos Estudos	46
3.3.2 Critérios de Exclusão dos Estudos	46
3.3.3 Participantes	46
3.3.4 Intervenções	46
3.3.5 Desfechos Mensurados	47
3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	47
3.4.1 Estratégia de busca no EMBASE	47
3.4.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed)	48
3.4.3 Estratégia de busca na COCHRANE LIBRARY e LILACS	48
3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	48
3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS	48
3.7 ANÁLISE DOS DADOS	49
3.8. AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DA QUALIDADE	49
3.9. SÍNTESE E ANÁLISE DE DADOS	49
4 RESULTADOS	50
4.1 SELEÇÃO E QUALIDADE DO ESTUDO	50
4.2 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO ATIVO	54
4.3 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO E TEMPO DE AÇÃO ...	80
5 DISCUSSÃO	83

6 CONCLUSÃO.....	89
REFERÊNCIAS.....	91
APÊNDICE(S).....	101
APÊNDICE A – QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	102

1 INTRODUÇÃO

Doenças transmitidas por insetos representam uma ameaça a nível mundial (1). Mosquitos são encontrados em todo o mundo, exceto na Antártida. Estes insetos de duas asas pertencem à ordem Diptera. Os membros dos gêneros *Anopheles*, *Culex* e *Aedes* são mais comumente responsáveis por picadas em seres humanos (2).

As três primeiras espécies de mosquito foram descritas em meados do século XVIII, e pensava-se que a única inconveniência desses insetos era o incômodo causado por sua picada. Porém, foi somente nas últimas décadas do século XIX, quando se descobriu que a filariose bancroftiana e a malária são transmitidas pelos mosquitos, que os cientistas passaram ao estudo mais detalhado de sua biologia e sistemática (3). Com a descoberta de novas doenças, esses insetos receberam cada vez mais atenção dos pesquisadores de várias partes do mundo, que procuravam conhecer melhor sua biologia, a fim de combatê-los (4).

A transmissão de doenças pelos mosquitos podem ser provocadas por uma única picada (5), como a malária que resulta da infecção com um protozoário transportado por mosquitos; os arbovírus, vírus transmitidos por artrópodes, responsáveis por doenças como a febre amarela, dengue hemorrágica, zika, epidemia poliartrose e várias formas de encefalite, além da filariose bancroftiana que é causada por um nematóide transmitido pela picada de mosquito, entre outros (2). As doenças ocasionadas por mosquitos debilitam milhões de pessoas a cada ano e dizem muitas vidas (4).

Considerando que ainda não existem vacinas eficazes para todas as doenças transmitidas por esses insetos a medida profilática mais antiga e eficiente contra os mosquitos é o uso individual de repelentes de insetos (5, 6). Os repelentes de insetos aplicados sobre a pele podem ajudar a reduzir a carga relacionada com estas doenças, no combate contra os vetores e prevenção de algumas doenças (7). Porém há falta de protocolos padronizados para comparar os desempenhos dos repelentes (8). Diante disso o presente trabalho visa, através de uma revisão sistemática da literatura, analisar os estudos científicos publicados, a fim de determinar a eficácia dos ativos DEET, IR 3535 e Picaridin com a finalidade de repelência de inseto para uso tópico contra o mosquito *Aedes Aegypti*, transmissor de doenças como a febre amarela, dengue, zika e chikungunya.

1.1 *AEDES AEGYPTI*

A descoberta, no século XIX, de que a malária e a febre amarela eram transmitidas por mosquitos, levou ao estudo destas espécies e posterior classificação (9). Os mosquitos são insetos dípteros, pertencentes à Família *Culicidae*, conhecidos também como pernilongos, muriçocas ou carapanãs (10). Na entomologia médica os mosquitos da família *Culicidae* geram grande interesse para a saúde coletiva, devido a inúmeras infecções que transmitem aos seres humanos e animais (10) (11, 12). Embora ainda não se conheça toda a biologia destes insetos, sabe-se que hoje existem cerca de 3200 espécies de mosquitos (13, 14).

Os mosquitos dos gêneros *Aedes* são capazes de transmitir numerosas doenças diferentes, entre elas se destacam a dengue, o zika vírus, a febre amarela e a chikungunya (4, 11, 15, 16) e estes são classificados conforme tabela abaixo:

Tabela 1 - Classificação do *Aedes Aegypti*

REINO	ANIMAL
FILO	ARTRÓPODES
CLASSE	INSETOS
ORDEM	DIPTERA
FAMÍLIA	CULICIDAE
GÊNERO	<i>AEDES</i>
ESPÉCIE	<i>AEDES AEGYPTI</i>

Fonte: (09).

Há duas espécies principais de mosquitos do gênero *Aedes* capazes de transmitir as doenças citadas acima: *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus* (15, 17). O *Aedes Albopictus*, conhecido como o "mosquito tigre" asiático também é um vetor transmissor de diversas doenças, embora ainda não tenha sido ligado à propagação de doenças nas Américas (18, 19). Este foi encontrado nas últimas décadas na África, América e Europa e tem sido responsável pela transmissão de epidemias de dengue e dengue hemorrágica na Ásia (18). Hoje os mapas atualizados mostram que o *Aedes*, está presente em todos os continentes, assim como ocorre uma rápida expansão do *Aedes Albopictus* no território mundial (20).

O *Aedes Aegypti* embora oriundo da África, tendo sido descrito primeiramente por Linnaeus, no Egito em 1762, hoje é considerado um mosquito cujo habitat localiza-se em grandes centros urbanos, com ocorrência em regiões tropicais e subtropicais, estando presente em locais onde encontrou condições favoráveis para sua proliferação. Raramente são encontrados em ambientes onde não há presença de humanos (9, 15) e, em áreas acima de 1000m, devido a baixas temperaturas (21, 22). O *Aedes Aegypti* é um mosquito de coloração escura, com listras e manchas brancas, conforme Figura 1 (9).

Figura 1 - Mosquito *Aedes Aegypti*



Fonte: (40).

O *Aedes Aegypti* foi introduzido no Brasil durante o período colonial, com a chegada dos escravos (9, 23). Esse vetor chegou a ser considerado erradicado no Brasil em 1955 e também da maior parte da América. Porém como alguns países próximos não conseguiram eliminar o *Aedes Aegypti*, esse retornou ao Brasil nos anos de 1976 e 1977, nos estados da Bahia e no Rio de Janeiro, respectivamente. Ao atingir esses grandes polos o *Aedes Aegypti* se espalhou rapidamente no país na década de 80 (17, 23, 24).

A família dos *Culicidae*, onde se encontra o *Aedes*, se desenvolve através de um processo de metamorfose completa, incluindo vários estágios que se sucedem: ovo, larva, pupa e adulto, sendo os três primeiros aquáticos e apenas o último terrestre. Seu desenvolvimento ocorre nos mais variados ambientes de água doce, devido ao seu poder de adaptação (9, 10), podendo a metamorfose variar de 10 a 16 dias até o desenvolvimento de um mosquito adulto (2).

O *Aedes Aegypti* nutre-se de néctar de flores e suco de frutos que são essenciais para a sobrevivência de muitas espécies *Culicidae*. Porém as fêmeas alimentam-se de sangue humano, necessário para a maturação dos ovos. Têm hábitos preferencialmente diurnos, sobretudo ao amanhecer e ao entardecer (25). A transmissão das doenças ocorre quando a fêmea pica um indivíduo infectado que se encontra na fase virêmica da doença e se contamina, tornando-se, após um período de 8 a 12 dias, capaz de transmitir o vírus por toda sua vida através de suas picadas (9, 26). Uma única fêmea pode realizar várias alimentações curtas em diferentes hospedeiros, aumentando a possibilidade do mosquito se infectar e transmitir doenças (9, 15). Esse tipo de conduta torna o mosquito um vetor eficiente. Uma única fêmea produz de 50 a 150 ovos, depositando-os tanto em superfícies líquidas, como em locais possíveis de serem inundados. A incubação dos ovos constitui poucos dias e varia de acordo com a espécie, sendo influenciada por fatores ambientais (13).

Os depósitos que contenham água podem servir como criadouro ou foco de mosquitos (9, 15, 21). Seus criadouros preferenciais são recipientes artificiais, que servem como reservatório de água de chuva, como os utilizados para armazenar água para uso doméstico. Pode-se citar como alguns exemplos de acumuladores de água os pneus, latas, vidros, garrafas, pratos de vasos, caixa da água, tonéis, latões (15, 21, 27). A reprodução do mosquito é favorecida durante estação chuvosa (9). Também podem ser criados em ambientes naturais como bromélias, buracos de árvores, escavação de rocha (27), e bambu, que armazenam água entre as folhas imbricadas, servindo de criadouros para culicídeos. Porém as bromélias, consideradas como plantas ornamentais, não são habitats importantes para produção do *Aedes Aegypti* (28, 29).

Alguns estudos sugerem que as fêmeas do *Aedes Aegypti* podem passar sua vida entre os humanos, dentro ou ao redor das casas. Por isso a grande preocupação com relação à transmissão do vírus que pode ser rapidamente transferido entre as pessoas (30).

Os fatores envolvidos na atração dos mosquitos pelo ser humano ainda não são totalmente compreendidos. Sabe-se que os mosquitos usam o estímulo visual, térmico e olfatório para localizar seu hospedeiro (2, 31, 32). Os movimentos do hospedeiro bem como o uso de roupas escuras podem auxiliar na orientação para os mosquitos que se alimentam durante o dia (2, 4).

O estímulo olfativo é importante à medida que o mosquito se aproxima do hospedeiro, devido aos compostos liberados pelo corpo e pela respiração humana. A temperatura e umidade da pele também

servem como atrativo (2, 4, 33, 34), como uso de fragrâncias florais, perfumes, cremes e loções para o corpo (2, 35).

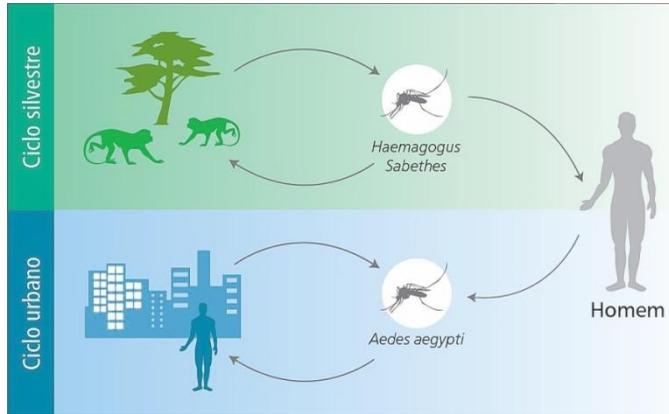
Dependendo da espécie do mosquito este pode ter preferências por diferentes partes do corpo humano (como a cabeça ou os pés). Isso pode estar relacionado à temperatura local e à saída da glândula sudorípara écrina. Mosquitos como o *Aedes* têm preferência pela face, possivelmente pela presença de dióxido de carbono no nariz e boca (4).

1.2 DOENÇAS TRANSMITIDAS PELO AEDES AEGYPTI

1.2.1 Febre Amarela

A febre amarela é uma febre hemorrágica causada por um vírus que possui um único serótipo e é antigenicamente conservado, de modo que possui uma vacina eficaz e segura para a sua prevenção, que protege contra todas as estirpes do vírus (36, 37). É uma doença febril, com gravidade variável e de curta duração, porém clinicamente é caracterizada por disfunção hepática e insuficiência renal, podendo levar o paciente à morte (9, 38). A transmissão ocorre pela picada do mosquito *Aedes Aegypti*, conhecida como febre amarela urbana comum nos humanos ou pela picada de várias espécies do mosquito *Haemagogus*, chamada de febre amarela silvestre, doença própria de animais que passa para o homem (9, 38, 39), e não há transmissão direta de pessoa a pessoa (conforme a Figura 2) (40). Um único mosquito fêmea infectado ao se alimentar de sangue dos seres humanos ou animais inocula aproximadamente 1000 a 100.000 partículas de vírus por via intradérmica (41).

Figura 2 - Ciclos epidemiológicos da Febre Amarela



Fonte: (40).

A primeira epidemia ocorreu no Brasil em 1685, em Recife, com muitos óbitos (9). A febre amarela continua a ser fonte de doença na África e partes da América do Sul, com cerca de 200.000 casos por ano resultando em torno de 30.000 mortes (16), afetando principalmente crianças com idade inferior a 15 anos (42). Na febre amarela, cerca de 90% dos casos evoluem para a cura, enquanto 10% desenvolvem quadros graves com mortalidade em torno de 50% (38).

O período de incubação da febre amarela grave ou clássica é de 3 a 6 dias ou mais, após a picada do mosquito infectado (42), seguido de infecção que pode ocorrer em duas fases. Na primeira fase seus sintomas iniciais são febre (39-40°C), calafrios, dor de cabeça intensa, dor lombar e dores musculares, náuseas e vômitos. A urina nesta fase é de cor escura e pode não conter albumina. A maioria dos pacientes melhora e esta síndrome dura 3-5 dias (38, 39, 42). Porém cerca de 15% dos pacientes entram em uma fase mais grave, com risco de morte. Os sintomas são febre alta, icterícia e queixa-se de dor abdominal com vômitos. O sangramento pode ocorrer pela boca, nariz, olhos ou estômago, presentes também no vômito e fezes e a função renal deteriora-se (39).

A febre amarela embora tenha uma vacina eficaz, em que uma dose única proporciona imunidade vitalícia contra a doença, é difícil de diagnosticar, não havendo tratamento específico (39). Três países relataram casos de febre amarela em 2016, Brasil, Peru e Colômbia, principalmente na região amazônica. No período de julho de 2017 a 20

de março de 2018, foram confirmados 1.098 casos de febre amarela no país, sendo que 340 vieram a óbito. Ao todo, foram notificados 4.102 casos suspeitos, sendo 2.150 já descartados e 854 ainda em investigação, neste período. No ano passado, considerando o mesmo período de monitoramento, de julho de 2016 a 20 de março de 2017, eram 632 casos e 201 óbitos confirmados(43).

1.2.2 Dengue

Desde a descoberta da Dengue, em 1943, estima-se que cause cerca de 390 milhões de infecções humanas por ano, dos quais 500.000 exigem hospitalização e mais de 20.000 dessas são letais. A atual epidemia de dengue está concentrada principalmente no Sudeste Asiático (44, 45). Anualmente cerca de 50 a 100 milhões de casos de Dengue e 250 000 a 500 000 casos de dengue hemorrágica febril (DHF ou FHD) são relatados no mundo (16, 26, 46).

A dengue tem se destacado nas últimas décadas como uma das mais importantes doenças reemergentes do mundo e considerada a maior doença viral transmitida por mosquito (46, 47), onde nos últimos 50 anos, sua incidência aumentou 30 vezes com o aumento da expansão geográfica (30), pois a medida que o número de pessoas aumenta, sobe a massa de transmissibilidade (6, 44). No Brasil, em 2017 foram registrados 251.711 casos prováveis de dengue, e em 2016 foram 1.483.623 casos prováveis. Em 2018, até 14/07/2018, foram registrados 181.807 casos prováveis de dengue no país, com uma incidência de 87,5 casos/100 mil hab. e, destes 99.030 (54,5%) foram confirmados (48).

O vírus da dengue (DEN) é um pequeno vírus com RNA de cadeia simples compreendendo quatro serotipos distintos (DEN-1 a 4), pertencente ao gênero *Flavivirus* (21, 26), sendo transmitida pela picada de um mosquito infectado com um dos quatro sorotipos da doença DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4 (9, 21, 49). Várias espécies de mosquitos do gênero *Aedes* podem transmitir o vírus da dengue, sendo que no Brasil há dois deles já instaladas: *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopictus* (9).

A patogênese da dengue é apenas parcialmente compreendida. A infecção com um sorotipo da dengue proporciona imunidade contra o sorotipo original ao longo da vida, mas apenas proteção transitória contra outros sorotipos, tornando possível a infecção sequencial (26). Desta forma a infecção por um dos sorotipos, faz com que o indivíduo se torne imune de forma parcial e temporária contra os outros três (9). Porém caso ocorra da pessoa ser novamente infectada, por um sorotipo

diferente, a doença se torna mais grave, podendo ocorrer em 2 a 4% dos indivíduos (50).

A dengue afeta bebês, crianças pequenas e adultos (21), e se caracteriza por um estado febril agudo e dores musculares e articulares intensas (9), com sintomas aparecendo de 3 a 14 dias após a picada do mosquito (21, 49). A doença pode apresentar-se clinicamente de diferentes formas e intensidade, podendo evoluir a casos graves e levar ao óbito (51). Existem duas formas de apresentação: clássica e a febre hemorrágica do dengue (DHF / FHD), sendo esta última classificada em quatro estágios (21, 52). Na forma clássica a doença possui baixa letalidade, mesmo sem tratamento específico. A primeira manifestação é a febre, geralmente alta, associada à cefaleia e dores musculares e articulares. Na febre hemorrágica da dengue a febre também é alta, com manifestações hemorrágicas, dor abdominal, vômitos persistentes e dificuldades respiratórias. A letalidade é significativamente maior do que na forma clássica, principalmente em crianças (9, 21).

Um diagnóstico clínico precoce, bem como uma assistência clínica cuidadosa, aumentam a sobrevida do paciente. Fatores de riscos individuais, tal como pessoas com infecções secundárias, idade, etnia e doenças crônicas, influenciam na gravidade da doença (21).

Ainda não existem agentes antivirais eficazes para tratar a infecção por dengue (44), nem vacinas confiáveis e não há um teste diagnóstico considerado padrão ouro para identificar ou prevenir a dengue (30, 46, 52).

1.2.3 Zika Vírus

O vírus da zika é um flavivírus transmitido por artrópodes como o *Aedes Aegypti* e *Aedes Albopict*. Foi isolado primeiramente de um macaco rhesus em 1947, sendo que os primeiros casos em humanos ocorreram em Uganda e Tanzânia em 1952 e se espalhou pela África e Ásia. A infecção está presente na África, Sudeste Asiático e Ilhas do pacífico com surtos pesantes nas Américas, no Caribe e no Pacífico (53-55). Foi no Brasil, em 2015, que o zika ganhou notoriedade mundial, considerado um desafio da saúde pública, devido a sua ação teratogênica (55, 56).

No Brasil, em julho de 2015, foi relatada associação à síndrome de Guillain-Barré e em outubro do mesmo ano relatou a associação da zika com a microcefalia (57). Desta forma a infecção pelo vírus zika tem sido associada a complicações neurológicas e estas incluem microcefalia congênita (além de outros problemas de desenvolvimento entre bebês

nascidos de mulheres infectadas durante a gravidez), síndrome de Guillain-Barré, mielite e meningoencefalite (54, 58).

O vírus zika pode ser transmitido aos seres humanos através da picada por um mosquito infectado, por transmissão materno fetal, através de relações sexuais (incluindo vaginal, anal e oral e compartilhamento de brinquedos / objetos sexuais), por transfusão de hemoderivados, transplante de órgãos e exposição laboratorial (59,61).

O RNA do vírus da zika foi detectado no sangue, urina, sêmen, saliva, secreções do trato genital feminino, líquido cefalorraquidiano, líquido amniótico e leite materno (59, 60, 62, 63).

As manifestações clínicas ocorrem geralmente de 2 a 14 dias após a picada do mosquito e geralmente são leves, sendo que seus sintomas desaparecem de dois a sete dias (54, 58). Os sintomas incluem febre baixa, dor nas articulações, principalmente mãos e pés, conjuntivite e erupção pruriginosa maculopapular (manchas vermelhas), estando presente dois ou mais destes sintomas (54, 58, 64). A imunidade a reinfecção ocorre após a primeira infecção e as taxas de letalidade da doença são baixas. A infecção por zika pode ser detectado através de um teste de sangue ou urina (54, 61).

De 2015 a janeiro de 2017 foram relatadas evidências de transmissão do vírus Zika em 72 países e territórios. A transmissão de pessoa a pessoa do vírus foi relatadas em 13 países de fevereiro de 2016 a janeiro de 2017. Já a microencefalia ocorreu em 29 países, sendo que o Brasil relatou o maior número de casos (65). Em 2017, foram registrados 17.594 casos prováveis de doença aguda pelo vírus Zika no Brasil, e em 2016, 216.207. Em 2018, até 14/07/2018, foram registrados 5.941 casos prováveis de doença pelo vírus Zika no país, com taxa de incidência de 2,9 casos/100 mil habitantes e destes, 2.435 (41,0%) foram confirmados (48).

1.2.4 Chikungunya

Em meados de 1950 foi descoberto o vírus Chikungunya (CHIKV) na Tanzânia, África Oriental. Seu nome está relacionado à artralgia dolorosa que podem durar meses, pois "chikungunya" significa "pé encurvado" (66). A dor na articulação é o que a diferencia da dengue, pois os outros sintomas clínicos são semelhantes incluindo febre, náusea, cefaléia, mialgia e erupção cutânea (66).

Em 2013, após surtos da doença na África, Ásia, Europa e ilhas nos Oceanos Índico e Pacífico e nas Américas, que a chikungunya ganhou notoriedade e preocupação (67). No Brasil em 2017 foram

registrados 185.854 casos prováveis de febre de chikungunya, e em 2016, 277.882. Em 2018, até 14/07/2018, foram registrados 61.646 casos prováveis de febre de chikungunya no país, com uma incidência de 29,7 casos/100 mil habitantes, destes, 40.841 (66,3%) foram confirmados (48).

O vírus chikungunya é transmitido às pessoas por mosquitos e geralmente as pessoas infectadas desenvolvem alguns sintomas. Eles começam de 3 a 7 dias após a picada do mosquito infectado. A maioria dos pacientes melhora em uma semana, porém os sintomas podem ser graves e a dor articular persistir por meses. A hospitalização e a gravidade pode ser mais considerada em pessoas com predisposição como recém nascidos, idosos e condições clínicas como hipertensão, diabetes, doenças respiratória ou doença cardíaca. Uma vez que uma pessoa foi infectada fica protegida de futuras infecções (67).

A febre de chikungunya tem início rápido sendo normalmente superior a 39°C, ao contrário de outras doenças arbovirais, como a dengue. Logo após o aparecimento da febre, ocorrem mialgias e artralguas, podendo ser intensa, dificultando os movimentos dos pacientes. Cerca de 90% dos pacientes relatam a dor articular localizada nos braços e nas pernas. A infecção fetal é rara, porém os recém nascidos expostos ao vírus podem ter sequelas graves, com sinais neurológicos, tais como meningoencefalites e convulsões, além de comprometimento cardíaco (68). Não há vacinas nem medicamentos para essa doença, apenas medicamentos que auxiliam nos sintomas (67).

1.3 PREVENÇÃO

Atualmente, a prevenção das doenças acima citadas, dependem, principalmente, do controle de vetores com sucesso (46). A organização dos serviços de saúde, enfatizando tanto a vigilância epidemiológica bem como a assistência clínica são necessárias para evitar a letalidade destas doenças (51).

A tendência global para um planeta mais quente acarretando em mudanças climáticas também preocupa o controle dos artrópodes (6), pois afetam seu desenvolvimento aumentando sua população (69).

Atualmente, o controle dos vetores transmissores de doenças é uma atividade complexa, pois existem diversos fatores externos envolvidos, como: a rápida urbanização e surgimento de aglomerados, resistência a inseticidas, bem como o aumento de trânsito de pessoas e cargas entre os países ocasionando o insucesso do controle das doenças (6, 19, 46).

Além disso as inadequadas condições de habitação, irregularidade no abastecimento de água, destinação imprópria de resíduos também são fatores importantes. A compreensão desses fatores reforça que o controle vetorial é uma ação coletiva de todas as esferas, como gestores, profissionais de saúde e a população, trabalhando em parcerias no controle do *Aedes* (19, 70).

Apesar de dengue, chikungunya e zika compartilharem o mesmo vetor viral, suas naturezas patogênicas são diferentes e as infecções que causam não possuem tratamentos específicos ou vacinas eficazes (52). Já a febre amarela possui uma vacina eficaz. Desta forma várias medidas de controle de vetores capazes de transmitir doenças são tomadas, sejam elas química, biológica, ambiental e de proteção individual (7).

É preciso que as ações para o controle dos mosquitos transmissores das doenças garantam a participação efetiva de cada morador na eliminação de criadouros já existentes ou de possíveis locais para reprodução do mosquito (19). Antes dos ovos dos mosquitos eclodirem, eles se tornam larvas e depois pupa e ambas vivem em água parada. A remoção da água parada ao redor das casas é uma maneira de controlar esses vetores. Desta forma algumas medidas são importantes, como:

1. Em vasos de plantas evite deixar água acumulada. Lavar semanalmente com esponja e sabão ou colocar areia para preencher esses pratos.
2. Cuidar e limpar semanalmente os bebedouros de animais.
3. Evite depósitos de água em potes, tambores, filtros, tanques, latões, caixa da água, poços, lixos, etc., mantenha esses bem fechados.
4. Manter a limpeza das calhas e lajes de casas;
5. Em piscinas, manter sempre a água tratada.
6. Guardar garrafas vazias e embalagens plásticas de boca para baixo.
7. Não armazenar pneus e entrega-los a limpeza pública.
8. Não acumular lixo em terrenos baldios.
9. Identificar e avisar possíveis fontes de contaminação em terrenos baldios e casas desocupadas.

(19, 71).

Essas medidas contribuem para tornar os ambientes saudáveis e livres da reprodução do mosquito. Medidas como limpeza urbana, saneamento, educação, meio ambiente, entre outros, também são importantes no combate desses vetores. É importante a orientação à população bem como a participação comunitária (72), sendo a única

maneira eficaz e sustentável de assegurar o controle em qualquer país afetado por doenças transmitidas por esses vetores (73, 74).

Outro fator importante na prevenção da picada do mosquito e possível transmissão de doenças é a proteção pessoal. As pessoas que viajam ou vivem em áreas de epidemias dessas doenças são aconselhadas a usar roupas que cobrem a maior parte do corpo possível, usar barreiras físicas como telas de janela e mosquiteiros, além de usar repelentes de insetos (55, 75). O uso de repelentes desempenha um papel importante contra várias espécies de mosquitos, como *Aedes* (7, 76). Aplicação de pesticidas em áreas externas e internas da casa também auxilia a evitar possíveis proliferações dos mosquitos. A monitorização e programas de controle são importantes para vistoriar a efetividade das ações realizadas para eliminar focos de mosquitos e planejar possíveis ações (70).

No caso do zika vírus outro fator importante de proteção é o uso de preservativos, tanto feminino como masculino, pois o mesmo pode ser transmitido através do sexo vaginal, anal e oral e até mesmo compartilhando objetos sexuais. A prevenção inclui uso de preservativos com pessoas que viajaram ou vivem em áreas de risco, mesmo se a pessoa não tenha sintomas, pois pode ser transmitido antes mesmo dos sintomas aparecerem. Pesquisas recentes estão sendo realizadas afim de detectar o tempo de permanência do vírus no sêmen e fluidos vaginais e até o momento mostra-se mais permanente no sêmen do que nos demais líquidos do corpo como sangue, urina e líquido vaginal (77).

1.3.1 Repelente de Insetos

Há séculos a humanidade busca formas de se prevenir contra as picadas de insetos (5) e muitas pesquisas científicas vêm sendo realizadas com intuito de compreender o comportamento e controle dos mosquitos, com a finalidade de tornar o ser humano menos atraente a estes vetores, e assim evitar possíveis doenças, bem como suas incômodas picadas (4). Os repelentes têm a finalidade de afastar os mosquitos e evitar suas picadas (4, 5, 78), sendo utilizado para repelir os insetos e não matá-los. Existem diversos tipos de pesticidas e cada um é eficaz contra pragas específicas (79).

Os repelentes de insetos podem ser classificados como (1) físicos, exemplo mosquiteiros, telas, aparelhos eletrônicos ou (2) químicos, estes são encontrados na forma de espirais, líquidos e pastilhas utilizadas em aparelhos elétricos, de forma externa, ou, outra forma comumente usada, são os repelentes de insetos aplicados sobre a pele,

que se tornam eficazes contra os mosquitos transmissores da malária, dengue, zika e febre chikungunya (80), sendo um dos métodos mais utilizados, pois protege individualmente a pessoa independentemente de seus movimentos (81). Os repelentes de insetos de uso tópico são comercializados em diversas formas como creme, loções, aerossóis, óleos, pós, ativos impregnados em roupas (2).

O uso de repelentes de insetos é bastante antigo, e vem desde a queima de fumos e extratos de plantas, bem como uso de incenso, fumaça e óleos essenciais, como citronela e eucalipto e até mesmo urina de carneiro, com intuito de afastar esses insetos (2, 82).

Os primeiros relatos de repelentes foram feitos na literatura greco-romana com uso de losna (*artemisia absinthium*) como repelente de mosquitos e pulgas, além de substâncias naturais aplicadas nas roupas (81, 83, 84). Desde a antiguidade os repelentes são usados pelos humanos. Em algumas regiões da Índia as mulheres aplicavam diariamente cúrcuma e no México as mulheres aplicavam o urucum, utilizado pela população contra mosquitos e outros insetos durante a caça, pescarias ou trabalho (83, 84).

O óleo de citronela foi descoberto em 1901 e era o repelente mais utilizado antes da década de 1940. Ainda nos dias atuais é utilizado em muitas formulações, apesar da eficácia inferior aos novos ativos (82). Os óleos essenciais possuem ação repelente limitada, pois para não causarem irritações devem ser utilizados em baixas concentrações, não repelindo algumas espécies de mosquitos (85, 86). Os repelentes naturais à base de citronela, andiroba, óleo de cravo, entre outros, não possuem comprovação de eficácia, se utilizados sozinhos. Geralmente os produtos regularizados utilizam esses componentes como adjuvantes na formulação, potencializando a ação de outra substância utilizada como princípio ativo (80).

Os repelentes atuam formando uma camada de vapor com odor repulsivo aos insetos sobre a pele (5), fazendo com que o mosquito se afaste (87). Na atualidade há um grande interesse no desenvolvimento de métodos de controle de insetos ambientalmente seguros e eficazes sendo que o aumento do número de pragas resistentes a inseticidas recentemente levou a pesquisas sobre o assunto (88). No entanto isto é um desafio, pois os mecanismos fisiológicos dos repelentes não são totalmente conhecidos. Além disso, é difícil testar e quantificar a repelência, devido à variabilidade dos métodos usados para avaliar o repelente, com condições e parâmetros diferenciados (4, 88). Vários fatores estão associados à eficácia de qualquer repelente, como as espécies dos mordedores, usuário, atratividade bioquímica, bem como a

temperatura do ambiente, umidade e velocidade do vento também podem influenciar (78, 89).

Um repelente é considerado ideal quando apresentar sua eficácia prolongada contra uma ampla variedade de artrópodes, não irritar a pele, ser atóxico, não manchar nem estragar os tecidos além de resistir à água / suor, com um custo viável (5, 81, 82). Além disso, é importante ler o rótulo dos repelentes de insetos comercializados e verificar suas instruções com relação ao modo de uso e especificações de aplicação, idade, ativo, entre outros. Esses produtos devem estar de acordo com o órgão regulatório do país, sendo devidamente registrado e desta forma apresentando-se seguro para a saúde e eficaz (79, 80).

No Brasil, produto repelente de uso tópico podem ser utilizados por gestantes desde que estejam devidamente registrados na ANVISA e que sejam seguidas as instruções de uso descritas no rótulo (80).

Os repelentes podem ter origem natural ou sintética (4, 5, 80). Os ingredientes ativos como DEET e Picaridin são repelentes químicos sintéticos convencionais de acordo com EPA (U.S. *Environmental Protection Agency*). Óleo de eucalipto, óleo de citronela, Andiroba e IR3535 são repelentes feitos de materiais naturais, como plantas, bactérias e certos minerais (4). Esses ativos são comercializados em muitos países, incluindo o Brasil (80).

A proteção e duração variam conforme a concentração do ingrediente ativo utilizado e as espécies de insetos que oferecem proteção de repelir. A temperatura, transpiração, exposição a água, entre outros fatores também afetam a duração e eficácia do repelente de inseto (2).

1.3.1.1 Principais Repelentes de Insetos no Mercado Atual

1.3.1.1.1 DEET

O grande impacto na história dos repelentes foi em 1946, quando o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América (EUA) desenvolveu o DEET para uso militar, em áreas afetadas por insetos, sendo comercializado para o público em 1956 (82, 90). Mesmo após tanto tempo o DEET tem permanecido o mais amplamente utilizado e, para muitos, mais eficaz e seguro (7, 82, 87, 90), sendo considerado o padrão ouro (4, 87).

DEET é um acrônimo para N, N-dietil-meta-toluamida, que foi renomeado pela nomenclatura da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) de N, N-dietil-3-metilbenzamida (4, 87, 91), de

forma molecular $C_{12}H_{17}NO$, peso molecular 191,26, incolor, densidade 0,997 a 1.000 g/ml inscrito no *Chemical Abstract Service* (CAS) sob nº 134-62-3 (91).

DEET age como um odorante que faz com que os mosquitos se afastem, porém tem raio de ação pequeno, devido sua baixa volatilidade (55). Ele reduz a libertação de 3-octenol e de ácido láctico, por exemplo, alterando assim o perfil químico do hospedeiro, impedindo assim a atividade de busca ao hospedeiros (88).

Comercialmente conhecido como Off, Autan, Repelex, entre outros (80) pode ser encontrado em concentrações de 5% a 99% (a maioria, menos de 40%) em loção, gel, aerossol, spray e solução para impregnar roupas na lavagem (78, 81, 82). Cerca de 30% da população americana usa DEET anualmente como repelente (92), sendo considerado um repelente de amplo espectro (78).

Por já estar há mais de 70 anos no mercado é considerado um ativo seguro, não tóxico, com potencial de bioacumulação baixo. Além disso, desde 1992 não foram relatados efeitos adversos graves (5, 92) . Há um grande número de usuários de DEET, mais de 500 produtos registrados pela EPA e o número de incidentes é relativamente pequeno (92). Menos de 50 casos de efeitos tóxicos graves foram documentados na literatura desde 1960 e 75% desses resolveram-se sem sequelas (5, 78). As reações adversas são geralmente leves e incluem basicamente quadros dermatológicos como dermatite de contato, irritações e erupções na pele e irritação nos olhos (5, 90, 93). Desta forma verifica-se que a maioria dos casos relatados de eventos adversos ou letais envolveu uso excessivo ou uso incorreto do produto, como a morte de três pessoas por ingestão intencional (82).

A concentração máxima para uso em crianças é controversa em diversos países. Nos EUA o DEET é aprovado para uso em crianças sem restrição de idade (92). Para a ANVISA, repelentes a base de DEET não devem ser usados em crianças menores de 2 anos. Crianças de 2 a 12 anos devem utilizar repelentes com concentração DEET inferior ou igual a 10%. Já com idades superiores a 12 anos, formulações contendo DEET, podem ser usadas, porem concentrações superiores a 30% somente serão aceitas para registro se realizados estudos de avaliação de risco para humano (91).

Estudos realizados em humanos durante o segundo e o terceiro trimestre de gestação e em animais durante o primeiro trimestre, indicam que o uso tópico em gestantes, de repelente a base de DEET, é seguro (80)

Porém, todas as agências reguladoras alertam quanto a importância de verificar as indicações e modo de uso no rótulo. E principalmente em crianças a minimização da exposição química é sempre o mais recomendado (93).

1.3.1.1.2 Picaridim

Picaridin ou Picaridina é um análogo da piperidina, incolor e quase inodora, desenvolvido pela empresa Bayer na década de 1980 e comercializado na década de 90, na Europa (Autan, Repel e outros) (4, 94), com forma molecular C₁₂H₂₃F₉NO₃ (95).

Picaridin [2-(2-hidroxietil)-ácido1-piperidinecarboxílico ester 1-metilpropil], também conhecida como KBR 3023, Icaridin e Bayrepeltm, foi aprovada para uso como repelente de insetos nos EUA, em 2005, e recentemente no Brasil (comercializado como SBP, Expositis, entre outros) (4, 81, 96). Há cerca de 45 produtos registrados como repelente uso tópico pela EPA (97).

Seu mecanismo de ação ainda é desconhecido (4), porém alguns estudos demonstram que o DEET e a Picaridina têm eficácia semelhante (4, 81). Esse ativo tem características consideradas importantes pois é inodoro, possui baixa toxicidade (4, 81, 82), não é pegajoso, nem gorduroso, com baixa irritabilidade dérmica e não danifica plásticos e tecidos (4, 82). Também não foram descritos efeitos adversos importantes em estudos na Europa e Austrália, onde seu uso pendura por mais tempo (81, 94) e não apresenta riscos ambientais (95).

Segundo a ANVISA, no Brasil, não há qualquer impedimento para a utilização deste ativo por mulheres grávidas, desde que estejam devidamente registrados na Anvisa e que sejam seguidas as instruções de uso descritas no rótulo (80).

1.3.1.1.3 IR 3535

O *Ethyl butylacetylaminopropionate* é um repelente de inseto sintético conhecido como IR 3535, AI 3-70763, EBAAP ou Merck 3535, desenvolvido pela Merck em 1970 com formula molecular C₁₁H₂₁NO₃ e IUPAC 3-(N-acetyl-N-butyl) aminopropionic acid ethyl ester (4, 98). É um líquido incolor a levemente amarelado, quase inodoro, utilizado como repelentes para a pele e vestuário (98). Não há restrição quanto ao uso em crianças e em gestante, entretanto deve-se considerar as recomendações do rótulo (99).

Desde sua criação foi comercializado na Europa, e apenas em 1999 nos EUA, onde há cerca de 45 produtos registrados pela EPA (97). Este ativo é semelhante a beta-alamina que ocorre naturalmente sendo registrado como biopesticida pela EPA (4). Seu modo de ação não é totalmente conhecido e sua eficácia é comparada ao DEET, porém com menor tempo de proteção. Apresenta toxicidade oral e dérmica mais segura do que o DEET e até agora não houve relatos de toxicidade (4).

2 OBJETIVOS

Avaliar a eficácia dos ativos com a finalidade de repelente de inseto para uso tópico contra o mosquito *Aedes Aegypti*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se os ativos DEET, Picaridin e IR3535 protegem contra a picada do mosquito *Aedes Aegypti*.
- Avaliar a toxicidade e segurança dos ativos DEET, Picaridin e IR3535 utilizados com a função de repelente de insetos para uso tópico.
- Verificar o tempo de duração dos ativos DEET, Picaridin e IR3535 contra do mosquito *Aedes Aegypti*.

3 MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

O estudo caracteriza-se por Revisão Sistemática.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida na Universidade do Extremo Sul Catarinense no Laboratório de Biomedicina Translacional do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

3.3 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

3.3.1 Critérios de Inclusão dos Estudos

Para a inclusão dos estudos foi necessário que os estudos fossem ensaios clínicos, com testes indicando o *Aedes Aegypti* como desfecho e utilização de pelo menos um dos ativos DEET, Picaridin ou IR 3535.

3.3.2 Critérios de Exclusão dos Estudos

Foram excluídos os estudos que utilizaram outro mosquito, diferente do *Aedes Aegypti* e, outros repelentes, que não seja DEET, IR 3535 e Picaridin. Foram excluídos estudos que não foram realizados em humanos.

3.3.3 Participantes

Foram incluídos os estudos que explicaram detalhadamente a técnica, quantidade e tempo do uso dos ativos repelentes.

3.3.4 Intervenções

Os estudos selecionados deveriam utilizar pelo menos um dos três ativos utilizados como repelentes de insetos (DEET, IR 3535 e Picaridin).

3.3.5 Desfechos Mensurados

a) O desfecho primário foi a presença ou não de picada / a proteção contra *Aedes Aegypti* após o uso de um dos três repelentes de insetos.

b) O desfecho secundário foi toxicidade, segurança e tempo de ação do ativos.

3.4 MÉTODOS DE BUSCA PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

Antes de iniciar esta pesquisa, foi realizado o registro no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>), após aprovado recebeu o número de registro: CRD42017071445. Por conseguinte, esta revisão sistemática seguiu os requisitos da declaração *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis* (13).

A pesquisa foi realizada fazendo-se uma busca exaustiva das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline)* via *Pubmed*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e *Excerpta Medical Database (Embase)*, *Cochrane Library* e Literatura Cinza (*Google Scholar*). Todas as bases de dados foram pesquisadas até junho de 2018. Os bancos de dados foram pesquisados utilizando os seguintes termos: “*Aedes Aegypti*”, “topical repellents”, “picaridin”, ”deet” “IR3535”.

A pesquisa foi limitada para humanos, mas não houve limitações em relação ao ano de publicação, status da publicação ou idioma. Listas de referência de revisões sistemáticas e artigos recuperados da pesquisa foram verificadas por referências adicionais. As listas de referências de todos os estudos selecionados para ler o texto completo foram verificadas.

3.4.1 Estratégia de busca no EMBASE

1. ““aedes aegypti”.ti.ab
2. “culicidae”.ti.ab
3. “mosquito”.ti.ab
4. #1 OR #2 OR #3
5. repellents.ti.ab
6. “Topical repellents” .ti.ab
7. “deet” .ti.ab

8. “picaridin”.ti.ab
9. “IR3535” ti.ab
10. #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
11. #4 AND #10

3.4.2 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed)

- 1.“aedes aegypti”[MeSH Terms]
2. “culicidae”[MeSH Terms]
3. “mosquito”[All Fields]
4. #1 OR #2 OR #3
5. repellents[All Fields]
- 6.“Topical repellents” [tw]
7. “deet”[MeSH Terms]
8. “picaridin” [All Fields]
- 9.“IR3535” [All Fields]
- 10.#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9
- 11.#4 AND #9

3.4.3 Estratégia de busca na COCHRANE LIBRARY e LILACS

“aedes aegypti” AND topical repellents AND picaridin AND deet AND “IR3535”

3.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois Revisores, Zoé Paulina Feuser (ZPF) e Maria Inês Rosa (MIR), analisaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos encontrados pelas estratégias de buscas no banco de dados por triagem títulos e resumos usando o site de Gerenciamento de Revisão da Covidence (<http://www.covidence.org>). Os artigos potenciais para inclusão foram separados para leitura na íntegra.

Toda a discordância foi resolvida, se necessário, por um terceiro revisor, Fernanda Meller (FM).

3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

Dos artigos incluídos, os seguintes dados foram extraídos: desenho do estudo, dados demográficos do paciente, contemplando a faixa etária da população dos estudos, número de indivíduos na

população exposta e controle, duração do acompanhamento, contemplando quantidade e tempo de ação e desfechos avaliados.

Os estudos que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos por dois revisores, ZPF e MIR. As discordâncias foram resolvidas, quando necessário, por um terceiro revisor, FM, tanto para artigos em inglês como em outro idioma.

3.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram expressos por meio de tabelas e gráficos.

3.8. AVALIAÇÃO METODOLÓGICA DA QUALIDADE

Todos os estudos incluídos foram avaliados por sua qualidade metodológica usando *Downs and Black Checklist* para Avaliação da Qualidade. Downs e Black é uma ferramenta composta por 27 itens, composta por relatórios (10 itens), validade externa (3 itens), viés (7 itens), confundimento ou viés de seleção (6 itens) e poder (1 item) que avaliam os estudos dando uma pontuação (99).

3.9. SÍNTESE E ANÁLISE DE DADOS

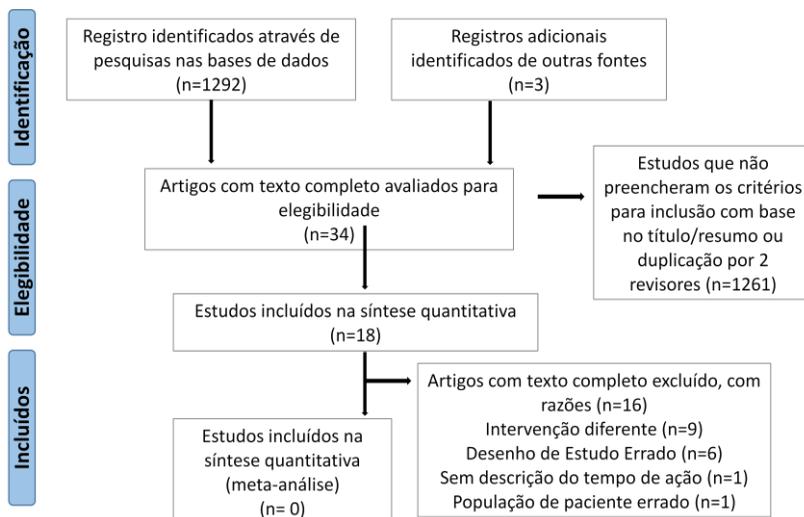
Não foi realizada uma meta-análise devido à substancial heterogeneidade dos estudos incluídos; meta-análises não puderam ser realizadas para obter estimativas de efeito de intervenção agrupadas. Da mesma forma, o viés de publicação não pôde ser avaliado usando um gráfico de funil. Heterogeneidade dos estudos incluídos, com relação às populações de pacientes, intervenções, comparadores, medidas de resultados e desenhos de estudo foi relatada descritivamente nos resultados e discussão.

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO E QUALIDADE DO ESTUDO

Um total de 1292 artigos foram encontrados nos bancos de dados e três estudos foram adicionais da literatura cinzenta, encontrando um total de 1295 estudos até junho de 2018. 1261 estudos foram excluídos, sendo 70 devido a duplicação e 1191 porque eles não atenderam aos critérios de inclusão após a triagem para títulos e resumos. Dos 34 resumos, 17 não se enquadravam nos critérios de elegibilidade quando realizado a leitura do texto completo. A exclusão dos estudos deveu-se ao fato de não utilizarem a intervenção focalizada, nove estudos por não usarem o mosquito *Aedes Aegypti* e/ou alguns dos três ativos; seis não eram ensaios clínicos, um estava sem a descrição do tempo de ação do repelente e outro estudo não foi realizado em humanos. Restaram 18 estudos, os quais reuniram todos os critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão sistemática (figura 3).

Figura 3 - Fluxograma da Seleção do Estudo



Fonte: Elaborado pela Autora (2018).

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada de acordo com o *checklist* de avaliação de *Downs e Black* e, estão apresentadas na Tabela 2. Os estudos incluídos foram publicados entre 1989 e 2017, e

consistiram de ensaios clínicos. Um relatório completo da avaliação de qualidade é fornecido no Apêndice A. Os estudos tiveram pontuação que variavam de 8 a 19 pontos, em uma pontuação máxima permitida de 28 a 32 pontos.

A falta de padronização entre os estudos, quando comparável ao método utilizado, a concentração de ativos, as quantidades aplicadas, ao número e características dos participantes, bem como as condições do local do teste, dificultam a análise comparativa dos estudos, bem como a qualidade destes.

Tabela 2 - Avaliação da Qualidade Estudos Incluídos

Autor (Publicação)	Ano	País	Jornal	Desenho do Estudo	Avaliação de qualidade
Kuri-Morales, Pablo A., et al	2017	México	Journal of Medical Entomology.	Ensaio Clínico	13
Rodriguez, Stacy D., et al.	2017	México	Journal of Insect Science.	Ensaio Clínico	13
Nguyen, Nguyet Minh, et al.	2016	Vietna	PLoS neglected tropical diseases.	Ensaio Clínico	17
Auysawasdi, Nutthanun, et al.	2015	Thailand	Parasitology research.	Ensaio Clínico	13
Soonwera, Mayura, and Siriporn Phasomkusolsil.	2015	Thailand	Acta tropica.	Ensaio Clínico	15
Mittal, P. K., Sreehari, U., Razdan, R. K., Dash, A. P., & Ansari, M. A.	2011	India	The Indian journal of medical research.	Ensaio Clínico	10
Logan, J. G., Stanczyk, N. M., Hassanali, A., Kemei, J., Santana, A. E., Ribeiro, K. A., ... & Mordue, A. J.	2010	Quênia and Brazil	Malaria jornal.	Ensaio Clínico	9
WEBB, Cameron E.; RUSSELL, Richard C.	2009	Australian	Australian and New Zealand journal of public health.	Ensaio Clínico	13
Tuetun, B., et al.	2008	Thailand	Parasitology research.	Ensaio Clínico	10
Witting-Bissinger, B. E., Stumpf, C. F., Donohue, K. V., Apperson, C. S., & Roe, R. M.	2008	EUA	Journal of medical entomology.	Ensaio Clínico	19
T. J. Naucke & R. Kröpke & G. Benner & J. Schulz	2007	Brazil / Germany	Parasitol Res.	Ensaio Clínico	17
Chang, Kyu-Sik, et al.	2006	Republic of Korea	Pest management science.	Ensaio Clínico	11
Cilek, J. E., J. L. Petersen, and C. F. Hallmon.	2004	EUA	Journal of the American Mosquito Control Association.	Ensaio Clínico	13

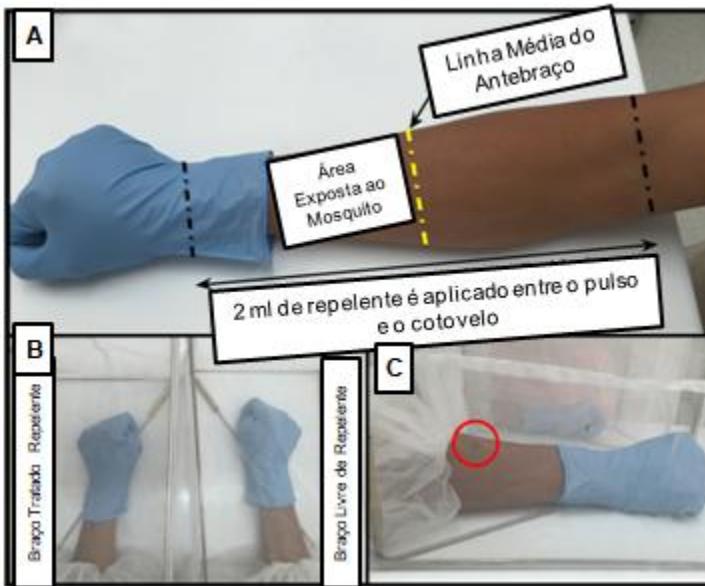
Miot, Hélio Amante, et al.	2004	Brazil	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.	Ensaio Clínico	8
Polefka, Thomas G., and Li-Jung Liang	2003	India	j. Cosmet. Sci.	Ensaio Clínico	13
Fradin, Mark S., and John F. Day.	2002	EUA	New England Journal of Medicine.	Ensaio Clínico	14
Domb, A. J.; Marlinsky, A.; Maniar, M.; Teomim, L.	1995	EUA	Journal of the American Mosquito Control Association .	Ensaio Clínico	11
GUPTA, RAJK, and L. C. Rutledge.	1989	EUA	Titners under three climatic regimensIp.	Ensaio Clínico	9

* Uma avaliação de qualidade dos estudos foi concluída usando a lista de verificação de avaliação da qualidade de Downs e Black, que avalia relatórios, validade externa, viés, confusão e poder

4.2 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO ATIVO

Dos 18 estudos analisados, dezesseis deles foram realizados em laboratório, um estudo, de Mittal, 2011, foi realizado em laboratório e no campo e o estudo Naucke, 2007 foi o único realizado apenas no campo. Dos estudos realizados em laboratório, apenas o estudo de Rodriguez, Stacy D., 2017 não utilizou o método de gaiola para avaliação da eficácia. Esse método funciona agrupando os mosquitos *Aedes Aegypti* em gaiolas e inserindo o braço do voluntário com repelente, avaliando o tempo da picada do mosquito, conforme figura 4.

Figura 4 - Método de Gaiola



Legenda: (A) Repelente de mosquitos (2 mL) foi aplicado em todos os lados de um único antebraço, entre o cotovelo e o pulso (braço tratado com repelente). O membro oposto não tinha repelente aplicado, e era usado como controle interno (braço livre repelente). (B) O participante inseriu seus braços nas duas gaiolas do mosquito simultaneamente. (C) Um mosquito pousando no braço de um participante durante uma exposição. Fonte: Adaptado conforme demonstrado no estudo Nguyen, Nguyet Minh, et al.(2016).

Os métodos variam com relação ao tempo de inserção do braço, a quantidade de mosquitos utilizadas, o modelo e tamanho da gaiola, a

quantidade de repelente aplicado sobre a pele, bem como as características dos participantes e do local de estudo.

Dos estudos incluídos, dezessete utilizaram o DEET para comparação da eficácia. Alguns utilizam DEET como um padrão para testar a eficácia de um novo repelente. Seis utilizaram IR 3535 e apenas dois estudos utilizaram Picaridin.

Um resumo dos métodos e resultados dos estudos incluídos está apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Características de estudos clínicos incluídos

Referência (país)	Estudo / Método	Tamanho da amostra	Característica da população	Ativo e Concentração	Característica da Intervenção	Resultado Tempo de proteção	Conclusão
Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017 (México)	Teste em laboratório, utilizando o teste de gaiola com a exposição ao braço. Neste estudo avaliou-se o tempo de repelência e proteção de 16 produtos comerciais sintéticos e 13 produtos naturais contra o <i>Aedes aegypti</i> . Foram utilizadas cem mosquitos fêmeas por gaiola, de 3 a 4 dias de idade. Os produtos diferiram em ingrediente	n= 3 voluntários humanos	Não Informado	IR3535 - 7% - Creme DEET - 20% - aerossol IR3535 15% - creme IR3535 15% - spray IR 3535 - não fornecido - spray IR3535 - não fornecido - creme IR 3535 - 8% - spray DEET - 25% - spray DEET - 25% - aerossol DEET - 25% - creme DEET 15% - aerossol DEET 7,5% -	Um milímetro de repelente foi espalhado uniformemente do cotovelo ao pulso, ao redor do antebraço (mãos foram cobertas com luvas). O braço tratado foi exposto por 3 minutos e quaisquer mosquitos pousando ou picando foram registrados. A cada 30 minutos o braço era exposto novamente. O tempo foi registrado	<ul style="list-style-type: none"> • IR3535 7% - creme - < 30 minutos • DEET - 20% - aerossol - 120 minutos • IR3535 15% - creme - < 30 minutos • IR3535 15% - spray - < 30 minutos • IR 3535 - não fornecido - spray - < 30 minutos • IR3535 - não fornecido - creme - < 30 minutos • IR 3535 - 8% - spray - < 30 minutos • DEET - 25% - spray - 90 minutos • DEET - 25% - aerossol - 90 minutos • DEET - 25% - creme - 120 minutos • DEET 15% - aerossol - 270 minutos 	Os resultados mostraram que os repelentes contendo DEET (N, N-Dietil-3-metilbenzamida) proporcionaram os mais altos tempos de proteção e duração contra o <i>Ae. aegypti</i> . No entanto, foi observada uma baixa repelência e proteção de curta duração (quando comparado com os tempos de proteção). Os produtos naturais não repeliram os mosquitos por

	ativo, concentração e forma de dosagem (aerossol, spray, creme corporal, pulseira e remendo) e foram aplicados de acordo com as instruções escritas do fabricante.			creme DEET 5% - spray DEET - não fornecido - spray	quando ocorreu a primeira mordida.	<ul style="list-style-type: none"> • DEET 7,5% creme - 90 minutos • DEET 5% pump spray - < 30 minutos • DEET - não fornecido - spray - 210 minutos 	mais que 30 min.
Rodriguez, Stacy D., et al., 2017 (México)	Teste em laboratório. Ensaios de atração usando uma gaiola de taxis em um túnel de vento. A gaiola de taxis usada neste estudo é uma alternativa de escolha personalizada. Este estudo enfoca a eficácia de onze repelentes diferentes,	Dois voluntários	Não Informado	Picaridin (10%); DEET 40% DEET 98%	A gaiola de taxis consiste em três câmaras interligadas. A câmara do meio é separada das câmaras externas com um funil com uma abertura de 5 cm de diâmetro no meio. O acesso entre as gaiolas pode ser aberto ou fechado, para passagem dos mosquitos. Permite uma	<p>Taxa media de atração do mosquito <i>Ae. aegypti</i> na gaiola de taxis a 1 m</p> <p>Picaridin (10%) - 78.65% ($\pm 6,00\%$) DEET 40% - 68.55% ($\pm 6,42\%$) DEET 98% - 33.70% ($\pm 4,06\%$)</p> <p>Taxa media de atração do mosquito <i>Ae. aegypti</i> na gaiola de taxis a 3m</p> <p>DEET 98% - 23.46% ($\pm 4,42\%$)</p>	Os repelentes contendo DEET e PMD (p-mentano-3,8-diol) tiveram a maior eficácia em repelir mosquitos em comparação com repelentes com outros ingredientes. Este achado confirma o de vários outros estudos que encontraram o DEET e o PMD. os repelentes de mosquitos mais

	<p>sendo cinco aerossol, cinco dispositivos portáteis e uma vela, na redução do número de mosquitos fêmeas de <i>Ae. aegypti</i> atraídos pela isca humana. Cerca de 50 a 125 mosquitos foram utilizados, com idade entre 10 a 15 dias. Foi utilizado 5 ml do spray aplicados em cada lado do corpo.</p>				<p>análise da proporção de mosquitos que se movem em direção a um atrativo. As portas foram abertas e os mosquitos autorizados a vagar durante 15 min. Após 15 min, as portas da armadilha foram fechadas e os mosquitos foram contados com base na sua localização dentro da gaiola de táxis. O número total de mosquitos que voaram em direção ao atrativo foi utilizado para calcular a atração total de mosquitos após um período de 15 min.</p>		<p>eficazes e duradouros atualmente disponíveis. Uma solução de DEET a 40% é melhor do que uma solução de picaridina a 10%.</p>
Nguyen,	Teste em				Aplicou 2 mL de	Tempos de aterrissagem dos	Não encontramos

<p>Nguyet Minh, et al., 2016 (Nigeria / Vietna)</p>	<p>laboratório: usando o método de gaiola. Quatro gaiolas (30 cm x 20 cm x 20 cm), cada uma contendo dez mosquitos <i>Ae. aegypti</i>, foram aleatoriamente designados para cada participante. Uma gaiola foi usada para o braço livre de repelente (com a expectativa de que um pouso de mosquito ocorresse na primeira exposição de dois minutos). As outras três gaiolas foram usadas para o braço tratado com repelente.</p>	<p>19 particip antes</p>	<p>Idade media: 26 anos.</p>	<p>DEET – 13%</p>	<p>repelente em todos os lados de um único antebraço, entre o cotovelo e o punho, de cada participante. Os braços foram expostos por no máximo 2 minutos de cada vez. Depois que um mosquito pousou em um participante, eles foram solicitados a sacudir o mosquito e retirar o braço da gaiola. Alternativamente , o participante retirou os braços apenas no final da exposição de dois minutos se não houvesse pouso do mosquito, e a exposição foi repetida no próximo intervalo</p>	<p>braços tratados com repelente foi de 49 minutos e 32 segundos (IQR = 16m01s-01h19m29s) e 56m43s (IQR = 15m55s-02h20m00s) para controles saudáveis e pacientes com dengue febril, respectivamente</p>	<p>diferença na duração da proteção do repelente à base de DEET entre pacientes com dengue e participantes de controle saudáveis. Isso sugere que a infecção por dengue e a febre acompanhante, não reduz a eficácia do repelente. A duração da eficácia do repelente a base de DEET foi menor do que a de outros produtos relatados em outros estudos, assim como a declaração do fabricante no rótulo do produto (até 10 horas de proteção).</p>
---	--	--------------------------	------------------------------	-------------------	--	---	--

					programado.		
Auysawa sdi N., et al, 2015 (Thailand ia)	<p>Teste em laboratório: teste usando método de gaiola.</p> <p>Uma gaiola (30 × 30 × 30 cm) contendo 250 fêmeas nulíparas, de 5 a 7 dias, mosquitos fêmeas de Ae. aegypti e An. Dirus. O DEET foi utilizado como comparativo da eficácia de óleos essenciais.</p>	5 adultos	<p>Ambos os sexos, na faixa etária de 24 a 45 anos e faixa de peso de 50 a 70 kg, que não tinha histórico de reação alérgica</p>	<p>DEET 25% - O repelente comercial na Tailândia, utilizado como controle</p>	<p>O teste foi realizado por 3 minutos. Se nenhum mosquito picou durante o período de 3 minutos, o antebraço foi retirado e o teste foi repetido a cada intervalo de 30 minutos até que duas mordidas de mosquitos ocorriam.</p>	DEET 25% - 288 min. (±16,4a)	<p>O óleo essencial de Curcuma longa a 25% apresentou uma eficácia semelhante (144 minutos de proteção contra Ae. Aegypti) a um repelente comercial a base de DEET 25%.</p>
Soonwera , Mayura, and Siriporn Phasomk usolsil., 2015 (Thailand	<p>Teste em laboratório: usando método de gaiola. Duzentos e cinquenta mosquitos fêmeas, de 5 a 7 dias de idade, não alimentados</p>	5 adultos	<p>Ambos os sexos, de 25 a 45 anos, com peso entre 50-70 kg, que não tinham história de</p>	<p>DEET 20% IR3535, 12,5%</p>	<p>Cada antebraço do voluntário foi envolvido em uma luva de plástico e um recorte foi alinhado com uma área de 3 cm × 10 cm na porção ventral</p>	<p>DEET 20% - 155 min ± 7,1 1,5 % picada / 98,5% proteção</p> <p>IR 3535 12,5% - 3 min ± 0 21 % picada 79,0% proteção</p>	<p>Todos os repelentes naturais, a base de plantas, exibiram maior atividade repelente que IR3535 12,5% p / p, mas menor</p>

ia)	com sangue, foram aleatoriamente selecionados e colocados em uma gaiola experimental (30 cm × 30 cm × 30 cm) Atividade de repelência de óleos essenciais tailandeses derivados de ylang ylang foram comparados com dois repelentes comerciais a base de DEET e IR 3535. O teste foi realizados das 0800 a 04:00 da tarde.		reação alérgica a artrópodes.		do antebraço. Foi aplicado 0,1ml de repelente na área exposta. O braço com repelente foi introduzido na gaiola por 3 min. O número total de mosquitos mordendo foi registrado. Se nenhuma picada de mosquito ocorreu dentro de 3 min, o antebraço foi retirado e o teste foi repetido a cada 30 minutos. O experimento foi completado após dois mosquitos morderem.		atividade repelente que DEET 20% O repelente a base de IR3535 12,5 % não mostrou repelência contra A. aegypti (3 min).
Mittal, P. K., Sreehari, U., 2011	Teste Laboratório: Teste de gaiola com mosquito fêmea de 3 a 5 dias de An.	Não informado	Não informado	DEET – 12%	O repelente foi aplicado em uma área de 100 cm ² no braço dianteiro (pulso ao cotovelo). A	Teste em laboratório: DEET 12% creme - % de proteção do DEET utilizado em diferentes concentrações na pele, por 4 horas:	Embora eficaz, o DEET não é o produto ideal. Efeitos alérgicos e colaterais foram

(Índia)	<p>stephensi e Ae. Aegypti utilizando voluntários humanos. O experimento foi repetido quatro vezes para cada concentração</p> <p>Teste em campo: contra o mosquito Ae. aegypti foram realizados durante o dia de 07:00 a 18:00 h em Badarpur, Delhi, Índia. Foi utilizada duas casas, aleatoriamente. Os mosquitos foram coletados, afim de identificar a espécie. O tempo entre a aplicação de repelente e o segundo pouso sucessivo na isca foi</p>				<p>área exposta restante foi coberta com uma luva de pano. Foram testadas diferentes concentrações — 4, 8, 10 e 12 mg/cm². Os testes foram continuados em cada espécie até 100 % da proteção ser obtida em quatro horas da exposição.</p> <p>Teste em campo: O creme foi aplicado em partes expostas (rosto e pernas abaixo do joelho para o tornozelo) e as partes restantes foram cobertas com roupas grossas.</p>	<p>4mg/cm²- 86,9 % proteção (±0,93) 8mg/cm²- 90,2 % proteção (±1) 10mg/cm²- 97,2 % proteção (±0,82) 12mg/cm²- 100 % proteção (>4)</p> <p>Teste em campo: 10mg/cm²- 96,2 % proteção (±0,82) Proteção de 6,75 ± 0,2 h.</p>	<p>reportados pelos voluntários e seus solventes podem danificar plásticos e outros materiais sintéticos.</p> <p>Em testes laboratoriais, tanto o DEET quanto o creme Odomos forneceram 100 % de proteção quando aplicados a 12 mg/cm² contra Ae. aegypti.</p> <p>Em testes de campo em voluntários humanos, ambos os cremes forneceram a proteção completa até 11 h aos mosquitos Anopheles e cerca de 6 h ao mosquito Ae. aegypti.</p>
---------	--	--	--	--	--	--	---

	registrado como o tempo de proteção.						
Logan, J. G., 2010 (Quênia e Brasil)	<p>Teste em laboratório: Gaiolas medindo 50 × 50 × 50 cm, com 50 fêmeas do <i>Ae Aegypti</i> em cada gaiola, foram usadas para cada tratamento / repelente utilizado. Os mosquitos <i>Ae. aegypti</i> tinham de 5-7 dias de idade. Experiências envolvendo <i>An. Gambiae</i> s.s. e <i>Cx. Quinqüefasciatus</i> foi realizado no Quênia, e experiências envolvendo <i>Ae. Aegypti</i> foi feito no Brasil. Apenas um</p>	Seis voluntários	Sem reação alérgica	DEET	<p>O antebraço (com uma luva de latex na mão, para proteção) foi exposto a mosquitos durante três minutos (o braço de controle foi exposto por um minuto). O número total de pousos (quando um mosquito permaneceu na pele por mais de três segundos) e o número total de picada (quando o mosquito começou a sondar a pele) foram gravados. Cada composto foi testado em várias concentrações, começando com a menor dose:</p>	<p>Eficácia protetora (%) DEET 0,001 – 88,7 ($\pm 1,9$)% 0,01 – 100 (± 0)% 0,1 – 100 (± 0)% 1,0 – 100 (± 0)% 10,0 – 100 (± 0)%</p>	<p>Os três aldeídos testados neste estudo forneceram diferentes graus de proteção. No geral, DEET deu a maior eficácia com 100% de repelência alcançada em todas as concentrações, exceto 0,001%, que deu 88,7% de repelência contra <i>Ae. Aegypti</i>.</p>

	tratamento por voluntário foi testado por dia. 1,0 grama da formulação para o teste foi aplicada uniformemente ao antebraço (entre pulso e cotovelo).				0,0001%, 0,001%, 0,01%, 0,1%, 1% e 10% (correspondendo a 500 ng a 50 mg por antebraço; calculado com uma área estimada da pele do antebraço do cotovelo ao pulso até 600 cm ²)		
Webb, Cameron E., 2009 (Austrália)	Teste em Laboratório: Três gaiolas (30 cm x 30 cm x 40 cm), cada uma contendo 50 fêmeas de mosquitos do <i>Ae. aegypti</i> , de 5 a 7 dias de idade, foram preparados aproximadamente 14 horas antes de cada teste de repelente. O objetivo deste estudo foi comparar a	Voluntários	Não informado	DEET 80% 80% DEET mais protetor solar DEET a 6,98% mais protetor solar DEET a 17,0%	Foram realizados três testes de repetição para cada formulação. Aproximadamente 1,0 grama da formulação do teste foi aplicada uniformemente ao antebraço (entre pulso e cotovelo). O antebraço foi exposto a mosquitos durante três minutos (braço de controle exposto por um	A repelência média das formulações durante 420 minutos: <ul style="list-style-type: none"> • DEET 80% – acima 90% • DEET 80% + protetor solar - acima de 90%. A repelência média do DEET durante 120 minutos: <ul style="list-style-type: none"> • DEET 6,98% - acima de 90%. • DEET 7,14% + protetor solar - acima de 90%. 	Os resultados desta investigação confirmam que o DEET é um repelente de mosquito eficaz e que quando combinados em uma única formulação um filtro solar e o DEET, o tempo de proteção contra mosquitos não é reduzido. No entanto, se o filtro solar for reaplicado sobre o

<p>repelência (tempos médios de proteção) de formulações combinadas e uso simultâneo de protetor solar e DEET em pele humana contra <i>Aedes aegypti</i>. Apenas um tratamento por voluntário foi testado todos os dias.</p>				<p>minuto) a cada 60 minutos até três picadas serem registradas. O número total de pousos (quando um mosquito permaneceu na pele por mais de três segundos) e o número total de "mordidas" (quando o mosquito começou a sondar a pele) foram gravados.</p>	<p>DEET 17% A reaplicação de protetor solar sobre a formulação DEET de 17% reduziu a taxa de repelência média (em comparação com a formulação apenas de DEET de 17%) entre 180 minutos e 300 minutos</p>	<p>repelente de insetos, os tempos de proteção podem ser reduzidos significativamente .</p>
--	--	--	--	--	--	---

<p>Tuetun, B., et al., 2008 (Chiang Mai)</p>	<p>Teste em laboratório: Duzentas e cinquenta mosquitos fêmeas de Ae. Aegypti, não alimentados com sangue foram escolhidos aleatoriamente e colocados dentro de uma gaiola para teste de mosquitos (30 × 30 × 30 cm). Os experimentos foram realizados entre as 08:00 e as 16:00 horas. Vinte e cinco repelentes comerciais, com uma variedade de ingredientes ativos que incluíam produtos sintéticos, botânicos e uma combinação,</p>	<p>Não informa do</p>	<p>Voluntários humanos saudáveis de ambos os sexos (com idade entre 19 e 60 anos; peso de 46 a 87 kg)</p>	<p>DEET – 14,5% - spray DEET – 20% - loção DEET – 24% - loção DEET – 28,5% - loção IR 3535 – 10%- Roll-on IR 3535 – 10%- gel IR 3535 – 12% - loção IR 3535 – 12,5% - loção IR 3535 – 20%- spray DEET – 13% – oil citronela DEET – 13% + geranium DEET 13% + Orange DEET – 15% + oil Eucalyptus citriodora IR3535 – 12% + Rosemary, lavender and eucalyptus</p>	<p>Uma dose de 0,1 ml de amostra do repelente foi aplicada uniformemente em um área de 30 cm² em cada antebraço do voluntário. O tempo de proteção foi registrado após a exposição do antebraço tratado durante 3 minutos a intervalos de 30 minutos até que duas mordidas ocorriam em um único período de exposição ou uma mordida ocorreu em cada um dos dois períodos de exposição consecutivos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DEET – 14,5% - 3,5h (3,5-4,0) • DEET – 20% - 4h (3,5-4,5) • DEET – 24% - 3h (3,0-3,5) • DEET – 28,5% - 4,5h (4,5-4,5) • IR 3535 – 10%- roll-on - 1h (1,0-1,5) • IR 3535 – 10%- gel – 1,5h (1,5-1,5) • IR 3535 – 12% - 3h (1,5-2,0) • IR 3535 – 12,5% - 1h (0,5-1,0) • IR 3535 – 20% - 2h (2-2) • DEET – 13% + oil citronela – 4h (3,5-4,0) • DEET – 13% + geranium – 4h (3,5-4,0) • DEET 13% + Orange – 4h (3,5-4,0) • DEET – 15% + oil Eucalyptus citriodora – 3h (3,0-3,0) • IR3535 – 12% + Rosemary, lavender and eucalyptus – 1h (0,5 – 1). 	<p>O produto testado em laboratório contra mosquitos fêmeas de Aedes aegypti fêmea demonstrou que a fórmula G10, constituído de AHE, proporcionou repelência notável com um tempo médio de proteção de 4,5 h (4,5-5 h), maior que o da solução DEET a 24% com proteção de 3,0 a 3,5 horas e comparável ao do melhor repelente comercial, com 28,5% DEET e proteção de 4,5 horas.</p>
--	---	-----------------------	---	---	--	--	--

	foram selecionados aleatoriamente e comparados ao DEET (padrão).						
Witting-Bissinger, B. E., et al., 2008 (EUA)	Teste em laboratório: método de gaiola. Mosquitos fêmeas, com idade entre 6 e 18 dias, foram liberados em uma gaiola de	4 voluntários	3 Homens e 1 Mulher	DEET – 7% DEET – 15% (formulação etanólica de DEET diluído para 15%)	A área de teste era a superfície do braço do cotovelo ao pulso (as mãos estavam cobertas com luvas de látex). As áreas de teste foram lavadas com	7% de DEET – proteção $98,5 \pm 1,2$ em 1h após a aplicação do repelente e $58,4 \pm 8,7$ em 6h. 15% DEET– proteção $99,6 \pm 1,2$ em 1h após a aplicação do repelente e $89,4 \pm 8,7$ em 6h.	As repelências médias globais de 1 a 6 h para os estudos em relação a <i>Ae.aegypti</i> e <i>Ae. albopictus</i> , respectivamente, foram 80,4 e

	plexiglás quadrada de 27.000 cm ³ com abertura para inserção de um braço de sujeito. As contagens de aterragem foram realizadas em intervalos de 1 h, até 6 h no máximo, após a aplicação de cada repelente. A eficácia do BioUD foi comparada usando DEET. Foram realizados testes em campo, porem sem o <i>Aedes Aegypti</i> .				água e sabão e depois com etanol a 70% antes da aplicação de cada repelente. o braço tratado foi exposto aos mosquitos durante 1 min. O bioensaio no laboratório foi repetido seis vezes, sendo que dois dos sujeitos (um homem, uma mulher) testaram cada repelente duas vezes.		88,2% para BioUD, 80,2 e 94,2% para 7% DEET e 96,6 e 96,8% para 15% DEET. Notamos que o DEET continua tendo uma maior proteção.
T. J. Naucke, et al., 2007 (Brasil)	Teste em Campo: Cada substância de teste foi testada em 6-10 locais diferentes no campo e o teste durou 10 dias. Esta	10 voluntários	5 mulheres e 5 homens, com idade entre 23 e 43 anos de idade. Não tinham reações ou irritações	Spray IR 3535 – 15% Spray IR 3535 – 10% Loção IR 3535 – 15% Loção IR 3535 – 10%	Foram aplicados 1,5 g de loção ou 1,0 g de spray por 600 cm ² de pele e esfregou uniformemente na pele do antebraço. Luvas de látex frescas	Tempo proteção para a 1ª mordida: • Controle – 26,6 (6,3) minutos. • Spray IR 3535 – 15% - 362 (62,3) min. • Spray IR 3535 – 10% - 350,8 (53,2) min.	Quase todas as substâncias de teste deram mais de 95% de proteção contra picadas após 6 h. O spray com 15% de IR3535@ forneceu proteção

<p>comparação foi realizada todos os dias durante 10 h por cada pessoa testando uma das amostras. Cada pessoa de teste apresentou amostras repelentes aplicadas em apenas um dos antebraços. O outro antebraço foi usado como controle. Os tempos da primeira, segunda (também: primeira picada confirmada) e terceiras mordidas (também: segunda mordida confirmada) foram observados.</p>		<p>cutâneas alérgicas.</p>	<p>Loção Picaridin 10% Spray Picaridin 20% Spray IR 3535 - 20%</p>	<p>foram usadas em todos os momentos. Cada pessoa de teste testou todas as substâncias de teste em uma seqüência aleatória. Os mosquitos que pousaram e picaram os antebraços foram pegos com pequenos frascos de captura, contados e depois identificados mais tarde no laboratório.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Loção IR 3535 – 15% - 321,7 (69,5) min. • Loção IR 3535 – 10% - 356 (63,1) min. • Loção Picaridin 10% - 351,5 (45,8) min. • Spray Picaridin 20% - 410,4 (50,6) min. • Spray IR 3535 - 20% - 346 (50,9) min. 	<p>de 97% e com exceção da loção com 10% de IR3535®, todas as outras amostras forneceram proteção de 100%. contra mordida de <i>A. aegypti</i> durante a duração dos testes, no caso 6 horas. A duração média da proteção fornecida até a primeira picadaa ocorreu entre aproximadamente 5,3 e 7 horas, dependendo da amostra. A maioria das amostras ainda forneceu 95% de proteção após 6 horas e mesmo após 10 horas o nível de proteção ainda estava entre 50% e 80%, dependendo da amostra.</p>
---	--	----------------------------	--	---	---	--

<p>Chang, Kyu-Sik, et al., 2006 (Coreia do Sul)</p>	<p>Teste em laboratório: método de gaiola. As colônias de <i>A. aegypti</i> foram mantidas no laboratório. Teste em gaiolas de arame blindada (35 × 35 × 35 cm) contendo 200 fêmeas (7 - 10 dias de idade) a 26 ± 1 °C e 65-75%. Teste em campo: realizadas por 4 dias em um dormitório. Um total de 300 <i>A. aegypti</i> fêmeas (7 - 11 anos) foram liberados em uma sala (2 × 3 × 2.2 m). Cada teste funcionou em intervalos de 20 ou 30min entre 12:00 e 18:00h.</p>	<p>4 voluntários</p>	<p>Não informado</p>	<p>DEET - 19% - aerossol</p>	<p>Teste em laboratório: Cada ensaio foi conduzido entre 13:00 e 17:00 h, em laboratório e todos os bioensaios foram replicados 5 vezes. O antebraço foi expostos por 5min em ciclos de 5 - 10, 15 - 20, 25 - 30, 35 - 40 e 45 - 50min. Teste em campo: O produto aerossol foi aplicado uniformemente sobre a pele abaixo dos joelhos dos voluntários. Os mosquitos que pousaram nas pernas expostas foram capturados, e o número foi gravado no final</p>	<p>Teste em gaiola:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEET (0,025mg cm²) - 95 ± (1,7)% após 30min aplicação; • DEET (0,013 mg cm²) - 77 ± (3,5) % após 30min aplicação. <p>Teste em campo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • D EET 19% - aerossol - forneceu 91% de repelência a 120 minutos após a aplicação. 	<p>O DEET produziu a maior proteção. O aerossol Repellan S (DEET a 19%) proporcionou uma proteção significativamente maior do que o creme de óleo de cassia e o creme Mei Mei e continuou a fornecer proteção de 90% após 120 min.</p>
---	--	----------------------	----------------------	------------------------------	---	---	--

					de cada ensaio.		
Cilek, J. E., et al., 2004 (EUA)	<p>Teste em laboratório: método de gaiola. Cinquenta mosquitos de cada espécie foram liberados em gaiolas individuais de metal (medindo 33 x 25,5 x 25,5 cm). Foram utilizados mosquitos femeas adulto de <i>Ae. aegypti</i> e <i>Cx. quinquefasciatus</i> (7-10 dias de idade). O tempo de mordida foi o critério utilizado para determinar a eficácia de um repelente. O produto foi avaliado em intervalos de 15 min por 4 h. Se uma mordida</p>	Oito voluntários	5 homens e 3 mulheres	<p>IR 3535 - 10% - cream IR 3535 - 10% - spray IR 3535 - 20% - cream IR 3535 - 20% - spray DEET - 10% cream DEET - 10% - spray DEET - 20% - cream DEET - 20% - spray IR 3535 - 20,07% IR3535 FPS 30- 7,5% IR3535 FPS 15- 7,5% IR3535 - 7,5%</p>	<p>Foi utilizado o antebraço e clavado com água e depois etanol. Foi tomado cuidado para assegurar uma cobertura uniforme de cada produto à taxa de 1 g por 500 cm² de área superficial da pele. Ambas as mãos foram deixadas sem tratamento e foram cobertas. Cada formulação foi avaliada em 3 dias diferentes para cada voluntário, perfazendo um total de 24 testes realizados para cada formulação.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IR 3535 - 10% - creme: 116,7±10,3 min (1° picada); 122,9±10,1 min (2° picada). • IR 3535 - 10% - spray: 121,3±11,7 min (1° picada); 126,9±12,2 min (2° picada). • IR 3535 - 20% - creme: 179,7±15,4 min (1° picada); 183,9±14,3 min (2° picada). • IR 3535 - 20% - spray: 167,3±12,3 min (1° picada); 172,7±12,4 min (2° picada). • DEET - 10% creme 131,3±11,0 min (1° picada); 138,8±12,1 min (2° picada). • DEET - 10% - spray 156,9±14,2 min (1° picada); 160,6±14,7 min (2° picada). • DEET - 20% - creme 197,0±15,3 min (1° picada); 202,0±15,0 min (2° picada). • DEET - 20% - spray 176,1±13,6 min (1° picada); 183,1±14,2 min (2° picada). 	<p>O tempo para a primeira mordida para os sprays IR3535 e DEET, em ambas as concentrações, foi similar para <i>Ae. aegypti</i> e com uma média de 157 min, com exceção do IR3535 a 7,5%, que foi significativamente menor que 90 min. O tempo de proteção de mordidas de <i>Cx. quinquefasciatus</i> foi cerca do dobro de <i>Ae. aegypti</i>. Os produtos comerciais que continham filtro solar aumentavam significativamente a repelência em comparação com os produtos sem ele. A diferença relativa de tempos de proteção, desse</p>

	não foi observada após 4 h, os testes continuaram em intervalos de 30 minutos por mais 4 horas.					<p>picada).</p> <ul style="list-style-type: none"> • IR 3535 – 20,07% 125,0±11,8 min (1º picada); 132,9±12,0 min (2º mordida). • IR3535% FPS 30-7,5% 169,9±12,0 min (1º picada); 175,0±11,9 min (2º picada). • IR3535% FPS 15-7,5% 111,9±10,2 min (1º picada); 118,3±10,5 min (2º picada). • IR3535% - 7,5% 84,0±7,3 (1º picada); 87,1±7,2 min ((2º picada). 	estudos com estudos anteriores de eficácia repelente, pode estar ligada à variação de fatores, como condições ambientais, espécies de mosquitos, teste, formulação, técnicas de aplicação e design de estudo
Miot, Hélio Amante, et al., 2004 (Brasil)	Estudo em laboratório: método de gaiola. Cento e vinte fêmeas adultas, saudáveis, de Aedes sp. foram selecionadas e divididas em quatro viveiros transparentes de plástico com 5,5 litros cada para os testes. O estudo ocorreu em cinco dias	Quatro voluntários saudáveis	Não informado	DEET 50% (Exposis®, Osler Laboratory, Brasil)	Cada voluntário realizou seis experiências em cada antebraço. As mãos e os punhos foram cobertos por luvas de látex e a temperatura, iluminação e umidade do ambiente foram mantidas constantes.	DEET 50% - forneceu proteção para a primeira mordida em 3600 (± 332.0s) segundos e a terceira mordida em 3600 (± 227.6s).	O estudo demonstrou que o óleo de andiroba puro apresenta discreto efeito repelente contra a picada de Aedes sp., Sendo significativamente inferior ao DEET 50%. Apesar da intensa pesquisa para o desenvolvimento de novos repelentes de mosquitos, o

	diferentes. O tempo até a primeira e terceira mordida foi medida em segundos. A medida foi interrompida na terceira mordida ou até o limite de 3600 segundos.						DEET permanece como o mais potente. Observou a morte de alguns mosquitos após a introdução dos antebraços impregnados por DEET 50%, inferindo uma ação leve de inseticida, além de repelente, por DEET.
Polefka, Thomas G., et. al, 2003 (Índia)	Teste em laboratório: método de gaiola. Foi utilizado câmaras de teste, medindo 31 X 31 X 31 cm, com 50 fêmeas de mosquitos Ae. Aegypti, sem a doença. O início do teste foi às 07hrs da manhã.	Oito voluntários	Homens Idade 26 a 56 anos	DEET – 1% em álcool isopropílico.	Aplicação de 2ml de repelente no antebraço. Os sujeitos inseriram ambos os antebraços (com e sem repelentes) na câmara de teste. O número de mosquito pousando ou soldando cada antebraço durante 5 minutos foi registrado a cada hora, por um	DEET – 1% - 80% proteção por 2 horas.	Os repelentes começam a perder eficácia cerca de duas horas após a aplicação. O estudo mostrou que 1% de MNDÁ é significativamente melhor do que 1% de DEET em todos os parâmetros medidos: menor aterrissagem, maior persistência e um espectro

					total de oito horas.		maior de repelência.
Fradin, Mark S., et al., 2002 (EUA)	<p>Teste em laboratório: método de gaiola. Foram utilizadas fêmeas do mosquito <i>Aedes aegypti</i>, de 7 e 24 dias de idade. Para cada teste, 10 mosquitos, sem doenças, de criação no laboratório, foram colocadas em gaiolas de laboratório separadas, medindo 30 cm por 22 cm por 22 cm. Foram comprados um total de 16 produtos repelentes para testes, de uso tópico e pulseiras. Como repelentes foram</p>	Quinze voluntários	5 homens e 10 mulheres	<p>DEET – 4,75% DEET – 6,5% DEET – 20% DEET – 23,8% IR 3535 – 7,5%</p>	<p>Os voluntários inserem seus braços repelente-tratados em uma gaiola com um número fixo de mosquitos e o tempo decorrido à primeira mordida é gravado. Foi inserido por um minuto a cada cinco minutos. Se eles não foram mordidos dentro de 20 minutos, então o braço foi reinserido por 1 minuto a cada 15 minutos, até que a primeira mordida ocorresse. Um total de 720 testes individuais foram conduzidos, sendo que cada</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DEET – 4,75% – 88,4 ±21,4 min. • DEET – 6,5% – 112,4 ±20,3 min. • DEET – 20% – 234,4 ±31,8 min. • DEET – 23,8% – 301,5 ±37,6 min. • IR 3535 – 7,5% – 22,9 ±11,2 min. 	<p>Os tempos de proteção de repelentes a base de DEET correlacionam com a concentração de DEET no repelente. A formulação contendo 4,75% de DEET forneceu uma média de 88,4 minutos de proteção; a formulação contendo 23,8% de DEET uma média de 301,5 minutos. Os repelentes que não contém DEET atualmente disponíveis não fornecem proteção para durações similares às dos repelentes baseados em</p>

	comprados, eles foram rotulados sequencialmente de 1 a 16. Um gerador de número aleatório foi então usado para determinar a ordem em que os produtos seriam testados.				repelente foi testado três vezes.		DEET e não podem ser usados para fornecer proteção prolongada em ambientes onde as doenças transmitidas por mosquitos são uma ameaça substancial.
Domb, A. J., et al., 1995 (EUA)	Teste em laboratório: método de gaiola. O tempo de 100% de repelência (zero mordida) foi o índice para determinar a eficácia. Os mosquitos foram colocados em um copo cilíndrico com um fundo de tela, feito de polimetacrilato claro, que continha 15 mosquitos	3 voluntários	Não informado	DEET – 6,5% DEET – 10% DEET – 20%	As formulações foram aplicadas no braço de voluntários a uma concentração de 2,5 mg / cm ² em uma área total de 12 cm ² de superfície da pele. O antebraço foi colocado no mosquiteiro por 10 min a cada 30 min e o número de mosquitos que picou foi gravada. Duas espécies de mosquitos foram	<ul style="list-style-type: none"> • DEET – 6,5% - 180min • DEET – 10% - 300min • DEET – 20% - maior 380min 	DEET encapsulado a 10% foi eficaz contra os mosquitos Ae. Aegypti e Anopheles por pelo menos 3,5 horas.

	fêmeas, de 5 a 15 dias de idade.				testadas: <i>Aedes aegypti</i> e <i>Anopheles stephensi</i> Liston,		
GUPTA, RAJK, et al., 1989 (EUA)	<p>Teste em laboratório: No início do teste, uma gaiola de plástico de 4 x 5 x 18cm contendo 15 mosquitos foi amarrada ao antebraço com fita de Velcro, e uma lâmina foi retirada para expor a pele tratada com repelente. O número de mosquitos que picam na gaiola de teste foi registrado no final de 90 segundos. As seis formulações foram testada sob três regimes</p>	4 voluntários, sendo 1 controle	Não informado	<p>DEET 38,5% (Bend) DEET 53 % (SRI) DEET 49% (Hercon) DEET 14,5% (Javelin) DEET 28,5% (3m) DEET 41,8% (biotek)</p>	<p>Novos mosquitos foram usados em cada teste e as gaiolas foram removidas após 90 segundos. Este procedimento de teste foi repetido a cada 2 horas por 12 horas. Assim, sete testes de cada espécie de mosquito foram realizados em cada formulação no tempo 0, 2, 4, 6, 8, 10 e 12 horas após a aplicação do repelente na pele. O teste ocorreu em 3 ambientes diferentes: ambiente arborizado /</p>	<p>ambiente arborizado / úmido:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEET 38,5% – 95% por 6hrs • DEET 53 % – 95% por 6hrs • DEET 49% – 95% por 12hrs • DEET 14,5% – 95% por 6hrs • DEET 28,5% – 95% por 6hrs • DEET 41,8% – 95% por 6hrs <p>Ambiente tropical:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DEET 38,5% – 100% por 6hrs • DEET 53 % – 100% por 6hrs • DEET 49% – 100% por 6hrs • DEET 14,5% – 100 % por 4hrs • DEET 28,5% – 100 % por 4hrs • DEET 41,8% – 100% por 6hrs 	<p>Todas as seis formulações de liberação controlada, forneceram repelência prolongada contra mosquitos, em comparação com a formulação simples de DEET em etanol, que forneceu repelência de 2 a 4 horas.</p> <p>Este estudo também mostrou que a repelência não estava diretamente relacionada à concentração de DEET nas formulações, pois formulações contendo menos repelente eram tão persistente quanto</p>

	climáticos.				úmido; ambiente tropical e ambiente seco a quente.	<ul style="list-style-type: none"> • Ambiente seco a quente • DEET 38,5% – 95% por 6hrs • DEET 53 % – 95% por 4hrs • DEET 49% – 95% por 4hrs • DEET 14,5% – 95% por 2hrs • DEET 28,5% – 95% por 6hrs • DEET 41,8% – 95% por 8hrs 	o repelente de maior resistência. A formulação DEET a 41,7% forneceu a melhor proteção sob o ambiente tropical.
--	-------------	--	--	--	--	---	--

Referências

KURI-MORALES, Pablo A. et al. Repellency of 29 synthetic and natural commercial topical insect repellents against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Central Mexico. **Journal of medical entomology**, v. 54, n. 5, p. 1305-1311, 2017.

RODRIGUEZ, Stacy D. et al. Efficacy of some wearable devices compared with spray-on insect repellents for the yellow fever Mosquito, *Aedes aegypti* (L.)(Diptera: Culicidae). **Journal of Insect Science**, v. 17, n. 1, p. 24, 2017.

NGUYEN, Nguyet Minh et al. Physicians, primary caregivers and topical repellent: all under-utilised resources in stopping dengue virus transmission in affected households. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 5, p. e0004667, 2016.

AUYSAWASDI, Nutthanun et al. Improving the effectiveness of three essential oils against *Aedes aegypti* (Linn.) and *Anopheles dirus* (Peyton and Harrison). **Parasitology research**, v. 115, n. 1, p. 99-106, 2016.

SOONWERA, Mayura; PHASOMKUSOLSIL, Siriporn. Efficacy of Thai herbal essential oils as green repellent against mosquito vectors. **Acta tropica**, v. 142, p. 127-130, 2015.

- MITTAL, P. K. et al. Efficacy of Advanced Odomos repellent cream (N, N-diethyl-benzamide) against mosquito vectors. **The Indian journal of medical research**, v. 133, n. 4, p. 426, 2011.
- LOGAN, James G. et al. Arm-in-cage testing of natural human-derived mosquito repellents. **Malaria journal**, v. 9, n. 1, p. 239, 2010.
- WEBB, Cameron E.; RUSSELL, Richard C. Insect repellents and sunscreen: implications for personal protection strategies against mosquito-borne disease. **Australian and New Zealand journal of public health**, v. 33, n. 5, p. 485-490, 2009.
- TUETUN, B. et al. Celery-based topical repellents as a potential natural alternative for personal protection against mosquitoes. **Parasitology research**, v. 104, n. 1, p. 107-115, 2008.
- WITTING-BISSINGER, B. E. et al. Novel arthropod repellent, BioUD, is an efficacious alternative to deet. **Journal of medical entomology**, v. 45, n. 5, p. 891-898, 2008.
- NAUCKE, T. J. et al. Field evaluation of the efficacy of proprietary repellent formulations with IR3535® and Picaridin against *Aedes aegypti*. **Parasitology research**, v. 101, n. 1, p. 169, 2007.
- CHANG, Kyu-Sik et al. Repellency of Cinnamomum cassia bark compounds and cream containing cassia oil to *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) under laboratory and indoor conditions. **Pest Management Science: formerly Pesticide Science**, v. 62, n. 11, p. 1032-1038, 2006.
- MIOT, Hélio Amante et al. Comparative study of the topical effectiveness of the Andiroba oil (*Carapa guianensis*) and DEET 50% as repellent for *Aedes* sp. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, n. 5, p. 253-256, 2004.
- CILEK, J. E.; PETERSEN, J. L.; HALLMON, C. F. Comparative efficacy of IR3535 and DEET as repellents against adult *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 20, n. 3, p. 299-304, 2004.
- POLEFKA, Thomas G.; LIANG, Li-Jung. A comparison of the mosquito-repelling efficacy of methyl neodecanamide (IVINDA) to that of Deer. **j. Cosmet. sci.**, v. 54, p. 283-288, 2003.

FRADIN, Mark S.; DAY, John F. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. **New England Journal of Medicine**, v. 347, n. 1, p. 13-18, 2002.

GUPTA, RAJK; RUTLEDGE, L. C. Laboratory Evaluation of Controlled-Release Repellent Formulations on Human vol, Titners Under Three Climatic Regimens1p. 1989.

DOMB, A. J. et al. Insect repellent formulations of N, N-diethyl-m-toluamide (deet) in a liposphere system: efficacy and skin uptake. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 11, n. 1, p. 29-34, 1995.

4.3 AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO E TEMPO DE AÇÃO

Dos 18 estudos analisados, 13 deles avaliaram a eficácia dos repelentes em tempo (minutos ou segundos) e cinco estudos avaliaram apenas o percentual de proteção. A partir dos estudos que analisaram o tempo de proteção em minutos, foi elaborada a Tabela 4, mostrando os ativos, concentração e tempo de proteção.

Na comparação da eficácia do ativo, com testes que demonstram o tempo de proteção contra o *Aedes Aegypti*, o DEET foi o produto mais testado. Trinta e dois testes usando DEET com concentrações variando de 4,75% a 80% em produtos tópicos foram utilizados nas seguintes apresentações: loção, aerossol, creme e spray.

O IR 3535 foi demonstrado em 26 testes com o ativo, apresentando concentração de uso de 7% a 20,07%. A Picaridina realizou apenas dois testes para comparar o tempo de efetividade, com concentração de 10%, em forma de loção e 20% em spray.

Tabela 4 - Avaliação da eficácia do ativo, concentração e tempo

Princípio Ativo	Estudo	Apresentação	Concentração	Tempo de Proteção
DEET	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	Aerossol	20%	120 minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	Spray	25%	90 minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	Aerossol	25%	90 minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	Creme	25%	120 minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	Aerossol	15%	270 minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	Creme	7,5%	90 minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	Spray	5%	<30 minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	Spray	Não informado	210 minutos
	Nguyen, Nguyet Minh, et al., 2016	Não informado	13%	49,32 minutos
	Auysawasdi, et al., 2015	Não informado	25%	288 minutos
DEET	Soonwera, 2015	Não informado	20%	155 minutos
	Mittal, P. K., 2011	Creme	12%	240 minutos

	Webb Cameron, 2009	Loção	80%	420 minutos
	Webb Cameron, 2009	Loção	17%	300 minutos
	Webb Cameron, 2009	Loção	6,98 – 7,14%	120 minutos
	Tuetun, B. et al., 2009	Não informado	14,50%	210 minutos
	Tuetun, B. et al., 2009	Não informado	20,0%	240 minutos
	Tuetun, B. et al., 2009	Não informado	24,0%	180 minutos
	Tuetun, B. et al., 2009	Não informado	28,5%	270 minutos
	Chang, Kyu-Sik, et al., 2006	Aerossol	19%	120 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	Creme	10%	131,3 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	Spray	10%	156,9 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	Creme	20%	197,0 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	Spray	20%	176,1 minutos
	Miot, et al., 2004	Não informado	50%	60 minutos
	Fradin, S., et al., 2002	Não informado	4,75%	88, 4 minutos
	Fradin, S., et al., 2002	Não informado	6,5%	112,4 minutos
	Fradin, S., et al., 2002	Não informado	20%	234, 4 minutos
	Fradin, S., et al., 2002	Não informado	23,8%	301,5 minutos
	Domb, A. J., et al., 1995	Não informado	6,5%	180 minutos
	Domb, A. J., et al., 1995	Não informado	10%	300 minutos
	Domb, A. J., et al., 1995	Não informado	20%	< 380 minutos
PICARIDIN	Naucke, et al., 2007	Loção	10%	351,5 minutos
	Naucke, et al., 2007	Spray	20%	410,4 minutos
IR3535	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	creme	7%	< 30minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	creme	15%	< 30minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	spray	15%	< 30minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	creme	Não fornecido	< 30minutos

IR3535	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	spray	Não fornecido	< 30 minutos
	Kuri-Morales, Pablo A., et al., 2017	spray	8%	< 30 minutos
	Soonwera, Mayura, et al. 2015		12,5%	3 minutos
	Tuetun, B. et al., 2009	Roll-on	10%	60 a 90 minutos
	Tuetun, B. et al., 2009	Gel	10%	90 minutos
	Tuetun, B. et al., 2009	Loção	12%	90 a 120 minutos
	Tuetun, B. et al., 2009	Loção	12,5%	30 a 60 minutos
	Tuetun, B. et al., 2009	Spray	20%	120 minutos
	Naucke, et al., 2007	Spray	15%	362 minutos
	Naucke, et al., 2007	Spray	10%	350,8 minutos
	Naucke, et al., 2007	Loção	15%	321,7 minutos
	Naucke, et al., 2007	Loção	10%	356 minutos
	Naucke, et al., 2007	Spray	20%	346 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	Loção	10%	116,7 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	Spray	10%	121,3 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	Loção	20%	179,7 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	Spray	20%	167,3 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	Não informado	20,07%	125,0 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	c/ FPS30	7,5%	169,9 minutos
	Cilek, J. E., et al., 2004	c/ FPS15	7,5%	111,9 minutos
Cilek, J. E., et al., 2004	Não informado	7,5%	84,0 minutos	
Fradin, S., et al., 2002	Não informado	7,5%	22,9 minutos	

Fonte: Dados extraídos da Revisão Sistemática

5 DISCUSSÃO

Na prevenção de picada de mosquitos e conseqüentemente possíveis transmissões de doenças, a utilização de repelente de insetos de uso tópico tem sido bastante empregada, pois fazem a proteção individual, independentemente dos movimentos de seu usuário (81). Os inseticidas continuam sendo a base dos programas de controle de vetores de mosquitos e o uso de repelentes desempenha um papel importante contra várias espécies de mosquitos, como o *Aedes* (7, 76).

Recentemente o aumento do número de pragas resistentes a inseticidas fez com que aumentasse o interesse em pesquisa para desenvolvimento de métodos seguros e eficazes no controle de insetos (88). No entanto isto é um desafio, pois os mecanismos fisiológicos dos repelentes não são totalmente conhecidos. Além disso, é difícil testar e quantificar a repelência, devido à variabilidade dos métodos usados para avaliar o repelente, com condições e parâmetros diferenciados (4, 88).

Dos 18 estudos analisados podemos perceber que na escala da avaliação da qualidade segundo método de *Downs e Black*, os estudos variaram com uma pontuação de 8 a 19 pontos, sendo que a pontuação máxima varia de 28 a 31 pontos. A pontuação baixa se deve a falta de informações relacionadas nos estudos como: amostragem, características dos participantes, fatores de confusão, aleatoriedade da amostra, especificidade do método, o anonimato dos sujeitos e aos procedimentos estatísticos. Faltam de protocolos padronizados para comparar os desempenhos de repelentes (8), e isso é perceptível através dos estudos incluídos nessa revisão sistemática.

Quando verificou-se participantes que testaram os repelentes para avaliação da eficácia, três estudos não relatam a quantidade de participantes utilizados em sua pesquisa. Nos estudos que especificam a quantidade de participantes utilizados nos testes, variam de 2 a 19 voluntários por pesquisa, com uma média de 5,6 voluntários. Quanto verificou-se as características desses participantes como em relação ao sexo apenas 4 estudos especificam quantos homens e quantas mulheres participaram do estudo. Um estudo utiliza apenas homens nos seus testes com repelentes e três estudos não especificam a quantidade de cada sexo, porém relatam que utilizam ambos os sexos. Entretanto dos estudos incluídos dez deles não relatam o sexo dos seus participantes. A idade dos participantes também é um fator importante a ser analisado nos testes com repelentes, porém dos estudos incluídos apenas seis relatam a idade entre os participantes.

Os fatores envolvidos na atração dos mosquitos pelo ser humano ainda não são totalmente compreendidos, porém os mosquitos usam o estímulo visual, térmico e olfatório para localizar seu hospedeiro (2, 31, 32). O estímulo olfativo é importante conforme o mosquito se aproxima do hospedeiro. Os movimentos do hospedeiro bem como o uso de roupas escuras podem auxiliar na orientação para os mosquitos que se alimentam durante o dia. Os mosquitos fêmeas podem localizar visualmente alvos a uma distância de mais de 50-100 m por causa dos movimentos e das cores (2, 4).

Sabe-se que o ser humano libera pelo corpo, em torno de 300 a 400 compostos que são subprodutos do metabolismo e mais de 100 compostos voláteis podem ser detectados na respiração humana (2). Destes compostos apenas alguns foram estudados e caracterizados. O dióxido de carbono liberado principalmente pela respiração e o ácido láctico, são dois atrativos para os mosquitos (2). Os mosquitos têm quimiorreceptores em suas antenas que são estimuladas pelo ácido láctico. Pensando em curta distância a temperatura e umidade da pele também servem como atrativo (2, 4, 33, 34). Outros compostos voláteis, derivados do sebo, do suor écrino e apócrino, ou da microbiota cutânea, também podem atuar como atrativo (2, 4), bem como uso de fragrâncias florais, perfumes, cremes e loções para o corpo (2, 35).

Pode-se perceber nos estudos incluídos que os testes que relatam a idade dos seus voluntários, utilizou-se adultos. Dos poucos estudos que especificaram o sexo percebeu-se a preferência por homens como voluntários. Lembrando que como o mosquito é atraído por compostos liberados pelo ser humano, pessoas anidróticas apresentem menor atração dos mosquitos (2). É mais provável que homens sejam picados mais que mulheres, bem como a preferência por adultos do que crianças (2, 4), mostrando a importância em especificar o sexo e idade dos voluntários.

Nos estudos incluídos encontrou-se em comum a área do corpo utilizada para o teste, onde todos os estudos em laboratório utilizaram o antebraço em seus testes. Nessa área do corpo é que era espalhado o repelente afim de avaliar a eficácia dos ativos. Dependendo da espécie do mosquito este pode ter preferências por diferentes partes do corpo humano (como a cabeça ou os pés). Isso pode estar relacionado à temperatura local e à saída da glândula sudorípara écrina. Mosquitos como o *Aedes* têm preferência pela face, possivelmente pela presença de dióxido de carbono no nariz e boca (4). Nos testes embora se saiba a preferência da área do corpo pelo *Aedes*, como são utilizados voluntários humanos, fica difícil utilizar a área da face, devido ao

incomodo provocado. Desta forma a preferência dos testes é o antebraço, área entre o punho e o cotovelo.

A quantidade de repelente utilizado também pode interferir na eficácia do produto utilizado. Pode-se perceber uma variação de utilização de 0,1 a 2 ml do produto na área exposta aos mosquitos. Percebe-se uma variação grande na quantidade utilizada e apenas 12 estudos relatam a quantidade aplicada no teste. Uma recomendação no uso do repelente é com relação a utilização da quantidade suficiente para recobrir a pele exposta (5).

Há vários fatores que determinam a adequação e a aplicabilidade de um repelente, interferindo na eficácia deste, como o tipo de repelente relacionado ao ativo utilizado, formulação e modo de aplicação, por exemplo. Além disso a atração individual da pessoa a insetos, perda do repelente devido a transpiração ou abrasão, também podem diminuir a eficácia desses produto (4).

A falta de padronização é perceptível, em função da variabilidade dos métodos utilizados em cada estudo. O tamanho das gaiolas utilizadas, a quantidade de mosquitos usados em cada teste, o tempo dos estudos, a quantidade de repelente aplicada na pele bem como o número de voluntários e as condições do local do teste variam nos estudos e são fatores relevantes. Existem vários fatores associados à eficácia de qualquer repelente, como as espécies dos mordedores, idade do usuário, sexo, nível de atividade e atratividade bioquímica. Além disso, a temperatura do ambiente, umidade e velocidade do vento também podem influenciar. Desta forma um determinado repelente não irá proteger todas as pessoas igualmente (78, 89).

Dos 18 estudos analisados, dezesseis deles foram realizados em laboratório. Um estudo, de Mittal, 2011, foi realizado em laboratório e no campo e o estudo Naucke, 2007 foi o único realizado apenas no campo. Os estudos realizados em laboratório possibilitam uma redução de vários contudentes como a velocidade do vento, temperatura, umidade, espécies de mosquitos, nível de fome dos mosquitos e quantidade de mosquitos. Os ensaios de campo, realizados ao ar livre, podem dificultar a interpretações e as comparações de eficácia dos produtos, pois temos muitos fatores que podem interferir no sucesso do estudo (78), como o horário, a quantidade e espécies dos mosquitos, a velocidade e tipo do vento, temperatura e umidade, etc.

O método de gaiola funciona agrupando os mosquitos *Aedes Aegypti* em gaiolas e/ou recipientes e inserindo o braço do voluntário com repelente, avaliando o tempo da picada do mosquito. Porém há uma variabilidade com relação ao tempo de inserção do braço, a quantidade

de mosquitos utilizados, o modelo e tamanho da gaiola, a quantidade de repelente aplicado sobre a pele, bem como as características dos participantes e do local de estudo.

Dos 16 estudos realizados no laboratório apenas o estudo mais antigo encontrado (Gupta, 1989) não utilizou uma gaiola onde se insere o braço tratado com repelente. A diferença é que a gaiola de plástico de 4 x 5 x 18cm, contendo 15 mosquitos, ficava amarrada ao antebraço do voluntário com fita de Velcro. Por mais que apenas esse estudo diferenciou o método ainda percebeu-se uma variação nos testes com relação ao tamanho da gaiola e a quantidade de mosquitos.

Dos estudos incluídos três não citaram a quantidade de mosquitos utilizados e sete não especificaram a idade dos mosquitos fêmeas utilizados no método. Dos estudos que relataram a quantidade de mosquitos por gaiola verificou-se uma variação de 10 a 250 mosquitos contendo em cada gaiola, o que pode influenciar com relação a atração dos mosquitos ao voluntário. Além disso a idade dos mosquitos também variaram de 3 a 24 dias, sendo que oito estudos utilizaram mosquitos com máximo de 15 dias. Sabe-se que o mosquito *Aedes* leva em média 10 dias para se desenvolver e vivem em média durante 30 a 35 dias, na natureza. No laboratório os adultos de *Aedes Aegypti* podem permanecer vivos durante meses (9).

Com relação ao tempo de exposição do braço na gaiola dois estudos utilizaram 1 minuto de exposição, um estudo permaneceu com o braço exposto por 90 segundos e outro 2 minutos, dentro da gaiola. Seis estudos permanecem por 3 minutos com o braço exposto, dois estudos com cinco minutos e apenas um estudo expõe o antebraço por 10 minutos. Os outros quatro estudos no laboratório não relatam o tempo de exposição do braço. Quanto mais o voluntário fica exposto ao mosquito, maior a chance de picada.

Outra diferença encontrada nos métodos utilizados para avaliar a eficácia do repelente foi com relação ao registro utilizado. Sete estudos utilizaram a primeira picada para avaliar o tempo de proteção contra o mosquito, sendo isso considerado o tempo de proteção e eficácia do repelente. Quatro estudos registravam a segunda mordida e três utilizavam a terceira mordida. Os demais estudos não deixaram claro a forma em que avaliaram o tempo de proteção.

Com base nos resultados do presente estudo, avaliou-se três repelentes com relação a eficácia contra o *Aedes aegypti*, são eles: DEET, Picaridin e IR 3535. Com relação aos ativos utilizados pode-se perceber que dezessete estudos utilizaram o DEET para comparação da eficácia. Alguns utilizam DEET como um padrão para testar a eficácia

de um novo repelente. Seis utilizaram IR 3535 e apenas dois estudos utilizaram Picaridin. Por estar há mais tempo no mercado e por ser encontrada na grande maioria dos repelentes de uso tópico, DEET está presente em quase todos os estudos encontrados. Mesmo após tanto tempo o DEET tem permanecido o mais amplamente utilizado e, para muitos, mais eficaz e seguro (7, 82, 87, 90), sendo considerado para alguns autores o padrão ouro (4, 87).

O IR 3535 desde sua criação, em 1970, foi comercializado na Europa, e apenas em 1999 nos EUA, onde há cerca de 45 produtos registrados pela EPA (97). Já a Picaridin é relativamente novo, foi desenvolvido pela empresa Bayer na década de 1980 e comercializado na década de 90, na Europa (4, 94). Foi aprovada para uso como repelente de insetos nos EUA, em 2005 e recentemente no Brasil (4, 81, 96).

Ao comparar a eficácia dos ativos, o DEET foi utilizado em concentrações de 4,75 a 80%, com tempo de proteção variando de 60 a 420 minutos. Em concentrações em que o DEET variava de 4,75 a 7,5% o tempo de proteção médio foi de 88,73 minutos, com mínimo de 30 minutos e um máximo de 180 minutos. Nas concentrações de 10 a 15% a média de proteção foi de 205,23 minutos. Em concentrações de 17 a 28,5% a média de proteção foi de 193,98 minutos, com mínimo de 90 minutos e um máximo de 380 minutos. Dois testes utilizaram concentrações altas, com 50% obtendo proteção mínima de 60 minutos e 80% de DEET mostrando uma proteção de 420 minutos.

As formulações a base de DEET, de uso tópico, não utilizam concentrações do ativo muito alta, por causa do risco de possíveis reações adversas. As reações adversas com DEET registradas são geralmente leves e incluem basicamente quadros dermatológicos como dermatite de contato, irritações e erupções na pele e irritação nos olhos (5, 90, 93). Desta forma verifica-se que a maioria dos casos relatados de eventos adversos ou letais com DEET, envolveu uso excessivo ou uso incorreto do produto, como a morte de três pessoas por ingestão intencional (82).

Quando analisado o ativo IR 3535 sua concentração nos testes varia de 7 a 20% e a proteção de 3 a 356 minutos. Em concentrações de 7 a 8% a média de proteção foi de 74,78 minutos. Na concentração de 10 a 15% teve uma média de proteção de 147,60 minutos e na concentração de 20% uma proteção média de 187,6 minutos. IR 3535 apresenta toxicidade oral e dérmica mais segura do que o DEET e até agora não houve relatos de toxicidade. Assim, poderia ser uma alternativa atraente como repelente de inseto (4).

A Picaridin foi testada a 10% com proteção de 351,5 minutos e a 20% com proteção de 410,4 minutos. Se comparar a concentração e tempo de ação, a Picaridin foi a que apresentou uma melhor eficácia. Entretanto este ativo foi avaliado em apenas um estudo que comparava o tempo de eficácia. No outro estudo em que a Picaridin foi estudada verificou-se a porcentagem de proteção, mostrando que uma solução de DEET a 40% é melhor que uma solução de Picaridin a 10% (94), porem verificou-se uma diferença na concentração dos ativos utilizados. A proteção e duração variam conforme a concentração do ingrediente ativo utilizado e as espécies de insetos que oferecem proteção de repelir (2). Sendo que alguns estudos demonstram a concentração proporcional ao tempo de proteção, ou seja, quanto maior a concentração, a tendência é que ocorra um maior tempo de proteção (78, 95, 96).

A eficácia comparável da Picaridina ao DEET, a adequação da aplicação e o perfil de toxicidade favorável a tornam uma opção atraente e sem dúvida uma alternativa aceitável para proteção contra o *Aedes* (4, 55, 81, 82). Também não foram descritos efeitos adversos importantes em estudos na Europa e Austrália, onde seu uso perdura por mais tempo (81, 97) e não apresenta riscos ambientais (98).

Foram encontradas diferentes apresentações dos repelentes testados, como na forma de loção, aerossol, creme e spray. A escolha do veículo é outro fator que pode interferir na adesão ao uso do repelente, pois influencia na característica do produto e aceitação do usuário. Formulações alcoólicas tendem a irritar os olhos, geralmente são na forma de spray e deve-se ter cuidado ao utilizar em crianças. Cremes e pomadas, em geral, tem a tendência de ser gordurosa (81). Algumas formulações tendem a ser pegajosas, dificultando sua aceitação.

Um repelente é considerado ideal quando apresentar sua eficácia prolongada contra uma ampla variedade de artrópodes, como *Aedes*, *Anopheles*, borrachudos e pernilongos, além disso não devem irritar a pele e ser atóxico (5, 81, 82).

As agências regulatórias de alguns países, como Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e *Food and Drug Administration* (FDA) falam da importância de ler o rótulo dos repelentes de insetos comercializados e verificar instruções com relação ao modo de uso e especificações de aplicação, idade, ativo, entre outros. É importante que esses produtos estejam de acordo com o órgão regulatório do país, sendo devidamente registrado e desta forma apresentando-se seguro para a saúde e eficaz (79, 80).

6 CONCLUSÃO

Na ausência de vacinas para todas as doenças transmitidas por mosquitos, os repelentes de uso tópico são uma opção para minimizar o risco deste contato. Os repelentes de insetos aplicados sobre a pele podem ajudar a reduzir a carga relacionada a estas doenças, no combate contra os vetores e prevenção. Esta revisão destaca a necessidade imediata de uma padronização na avaliação da eficácia dos ativos utilizados como repelentes de uso tópico, devido a sua importância atual, pois protege individualmente a pessoa independentemente de seus movimentos.

A falta de padronização entre os estudos, quando comparável ao método utilizado, a concentração de ativos, as quantidades aplicadas, ao número e características dos participantes, bem como as condições do local do teste, dificultam a análise comparativa dos estudos. Além disso, a maioria dos estudos foi de baixa qualidade metodológica, pois não especificam fatores importantes, que devem ser considerados na avaliação da proteção do ativo, como as características dos usuários e a espécie dos mordedores.

Vários fatores estão associados a eficácia de qualquer repelente, como as características dos usuários e a espécie dos mordedores. A temperatura, transpiração, exposição a água, entre outros fatores também afetam a duração e eficácia do repelente de inseto. Um determinado repelente não irá proteger todas as pessoas igualmente. Para melhorar isso e tornar esses produtos eficazes e mais seguros o ideal seria padronizar os testes de repelentes, e desta forma todos os produtos do mercado passariam pelo mesmo método para comprovação de eficácia e segurança, não deixando dúvidas na população quanto a proteção.

Nesta revisão o ativo mais eficaz foi DEET a 80% com proteção de 420 minutos, porem utilizado em uma concentração muito alta, com riscos de efeitos adversos. Seguido da Picaridina a 20% com proteção 410,4 minutos, DEET a 20% com proteção maior que 380 minutos, IR 3535 a 15% protegeu 362 minutos, seguido do IR 3535 a 10% com proteção de 356 minutos e a Picaridin a 10% com proteção de 351,5 minutos. Porem cada um foi realizado com testes que variavam entre si.

Desta forma recomenda-se um estudo com maior qualidade e especificidade, comparando os tres ativos mais comumente utilizados, em concentrações semelhantes e com a mesma metodologia aplicada,

para desta forma comparar os desempenhos dos repelentes de forma confiável.

A importância do repelente é considerada inclusive pelo Ministério da Saúde, que desde o ano de 2016 vem verificando a possibilidade da distribuição gratuita desses produtos, reforçando a utilização principalmente em gestantes. No ano de 2017, o Ministério da Saúde, adquiriu um primeiro lote da compra desses produtos. O produto adquirido foi o Spray repelente de inseto Expert Total, disponível em frascos de 100 e 200ml, cujo ativo repelente é o DEET a 15%. O produto oferece após a aplicação uma proteção de até 10 horas contra os insetos *Aedes Aegypti*, *Culex* e *Anopheles*.

Terão prioridade na oferta dos repelentes pelo Ministério da Saúde, por exemplo, a população em área endêmica de doenças como a febre amarela, dengue, chikungunya e zika; gestantes acompanhadas pelo SUS; público com contra-indicação à imunização da febre amarela; agentes comunitários de saúde expostos à situação de risco, entre outros. Porém pela concentração de DEET (15%) adquirida este produto não pode ser utilizado em crianças menores que 12 anos, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

A ANVISA esclarece que não há qualquer impedimento na utilização de repelentes por gestantes. Entretanto é importante que no momento da compra do repelente, os usuários fiquem atentos as informações que constam na embalagem do produto com relação a indicação, tempo de proteção, reaplicação ou modo de uso, concentração do ativo e mosquitos que repelem. Além disso esses produtos devem estar de acordo com os órgão regulatório do país.

Desta forma, para orientar os gestores, é importante que o Ministério da Saúde estabeleça condições para a aquisição de repelentes que atendam boa parte da população, desde gestantes até crianças, e para isso crie critérios que devem ser seguidos no momento da compra.

REFERÊNCIAS

1. Uzzan B, Konate L, Diop A, Nicolas P, Dia I, Dieng Y, et al. Efficacy of four insect repellents against mosquito bites: a double-blind randomized placebo-controlled field study in Senegal. *Fundamental & clinical pharmacology*. 2009;23(5):589-94.
2. Fradin MS. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. *Annals of internal medicine*. 1998;128(11):931-40.
3. Consoli RA, Oliveira RLd. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil: Editora Fiocruz; 1994.
4. Islam J, Zaman K, Duarah S, Raju PS, Chattopadhyay P. Mosquito repellents: An insight into the chronological perspectives and novel discoveries. *Acta tropica*. 2016.
5. Stefani GP, Pastorino AC, Castro AP, Fomin ABF, Jacob CMA. Repelentes de insetos: recomendações para uso em crianças. *Revista Paulista de Pediatria*. 2009;27(1):81-9.
6. Barclay E. Is climate change affecting dengue in the Americas? : Elsevier; 2008.
7. Mittal P, Sreehari U, Razdan R, Dash A, Ansari M. Efficacy of Advanced Odomos repellent cream (N, N-diethyl-benzamide) against mosquito vectors. *Indian Journal of Medical Research*. 2011;133(4):426.
8. Licciardi S, Hervé J-P, Darriet F, HOUGARD JM, Corbel V. Lethal and behavioural effects of three synthetic repellents (DEET, IR3535 and KBR 3023) on *Aedes aegypti* mosquitoes in laboratory assays. *Medical and veterinary entomology*. 2006;20(3):288-93.
9. Saúde FNd, Saúde FNd. Dengue-Instruções para pessoal de combate ao vetor: Manual de normas técnicas. Ministério da Saúde Brasília; 2001.
10. Forattini OP, Brito Md. Household water reservoirs and control of *Aedes aegypti*. *Revista de saude publica*. 2003;37(5):676-7.

11. Becker N, Petrić D, Boase C, Lane J, Zgomba M, Dahl C, et al. Mosquitoes and their control: Springer; 2003.
12. Cardoso JdC, Corseuil E, Barata JMS. Culicinae (Diptera, culicidae) occurring in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Revista Brasileira de Entomologia*. 2005;49(2):275-87.
13. Forattini OP. *Culicidologia médica: identificação, biologia, epidemiologia* Vol. 2: Edusp; 1996.
14. Harbach RE, Kitching IJ. Phylogeny and classification of the Culicidae (Diptera). *Systematic Entomology*. 1998;23(4):327-70.
15. Zara ALdSA, Santos SMD, Fernandes-Oliveira ES, Carvalho RG, Coelho GE. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016;25(2):391-404.
16. Nene V, Wortman JR, Lawson D, Haas B, Kodira C, Tu ZJ, et al. Genome sequence of *Aedes aegypti*, a major arbovirus vector. *Science (New York, NY)*. 2007;316(5832):1718-23.
17. Lourenço-de-Oliveira R, Vazeille M, De Filippis A, Failloux A. *Aedes aegypti* in Brazil: genetically differentiated populations with high susceptibility to dengue and yellow fever viruses. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2004;98(1):43-54.
18. Moore CG. *Aedes albopictus* in the United States: current status and prospects for further spread. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 1999;15(2):221-7.
19. *Epidemiológica MdSSdVeSDdV. Diretrizes Nacionais para Prevenção e controle de Epidemias de Dengue*. Ministério da saúde Brasília; 2009.
20. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, Mylne AQ, Shearer FM, Barker CM, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015;4:e08347.
21. Organization WH, Research SPf, Diseases TiT, Diseases WHODOCoNT, Epidemic WHO, Alert P. Dengue: guidelines for

diagnosis, treatment, prevention and control: World Health Organization; 2009.

22. Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2007;16(4):179-293.

23. Pinheiro VCS, Tadei WP. Frequency, diversity, and productivity study on the *Aedes aegypti* most preferred containers in the city of Manaus, Amazonas, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 2002;44(5):245-50.

24. Schatzmayr HG. Dengue situation in Brazil by year 2000. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2000;95:179-81.

25. Barata EA, da Costa AIP, Chiaravalloti Neto F, Glasser CM, Barata JMS, Natal D. *Aedes aegypti* (L.) population in an endemic area of dengue in the Southeast Brazil. *Revista de saude publica*. 2001;35(3):237-42.

26. Monath TP. Dengue: the risk to developed and developing countries. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(7):2395-400.

27. Crovello TJ, Hacker CS. Evolutionary strategies in life table characteristics among feral and urban strains of *Aedes aegypti* (L.). *Evolution*. 1972:185-96.

28. Varejão JBM, Santos CBd, Rezende HR, Bevilacqua LC, Falqueto A. Criadouros de *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Linnaeus, 1762) em bromélias nativas na Cidade de Vitória, ES. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005;38(3):238-40.

29. Mocellin MG, Simões TC, Nascimento TFSd, Teixeira MLF, Lounibos LP, Oliveira RLd. Bromeliad-inhabiting mosquitoes in an urban botanical garden of dengue endemic Rio de Janeiro-Are bromeliads productive habitats for the invasive vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*? *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009;104(8):1171-6.

30. World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: New edition: Geneva: World Health Organization; 2009.
31. Curtis C. Fact and fiction in mosquito attraction and repulsion. *Parasitology today*. 1986;2(11):316-8.
32. Ribas J, Carreno AM. [Evaluation of the use of repellent against mosquito bite by military personnel in the Amazon Basin]. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2010 Jan-Feb;85(1):33-8. PubMed PMID: 20464084. Epub 2010/05/14. Avaliacao do uso de repelentes contra picada de mosquitos em militares na Bacia Amazonica. por.
33. Carlson DA. Olfaction in Mosquito-Host Interactions. *BioScience*. 1998;48(11):961-4.
34. Takken W, Knols BG. Odor-mediated behavior of Afrotropical malaria mosquitoes. *Annual review of entomology*. 1999;44(1):131-57.
35. Foster W, Hancock R. Nectar-related olfactory and visual attractants for mosquitoes. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 1994;10(2 Pt 2):288-96.
36. Mutebi J-P, Wang H, Li L, Bryant JE, Barrett AD. Phylogenetic and evolutionary relationships among yellow fever virus isolates in Africa. *Journal of virology*. 2001;75(15):6999-7008.
37. Vasconcelos P. Genetic Divergence and Dispersal of Yellow Fever Virus, Brazil-Volume 10, Number 9—September 2004-Emerging Infectious Disease journal-CDC. 2004.
38. Vasconcelos PFdC. Yellow fever. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003;36(2):275-93.
39. World Health Organization. Yellow fever [cited 2017 10/03]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/yellowfev/en/>.
40. Ministério da Saúde. Febre Amarela [cited 2017 18/03]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/descricao-da-doenca-febreamarela>.

41. Hallauer C, Doerr R, Bergold G. Handbuch der Virusforschung. Band 4: Springer; 1958.
42. Tomori O. Yellow fever: the recurring plague. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2004;41(4):391-427.
43. Ministério da Saúde. Informe especial sobre a Febre Amarela no Brasil: Brasília: MS; 2018.
44. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
45. Suwanmanee S, Luplertlop N. Immunopathogenesis of dengue virus-induced redundant cell death: Apoptosis and pyroptosis. *Viral Immunology*. 2017;30(1):13-9.
46. Chatchen S, Sabchareon A, Sirivichayakul C. Serodiagnosis of asymptomatic dengue infection. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2016.
47. Braga IA, Valle D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. *Epidemiologia e serviços de saúde*. 2007;16(2):113-8.
48. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 28: Brasília: MS; 2018.
49. Martínez-Torres E. Dengue y dengue hemorrágico: aspectos clínicos. *Salud pública de México*. 1995;37.
50. Singhi S, Kissoon N, Bansal A. Dengue e dengue hemorrágico: aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. *The Journal of pediatrics*. 2007;83(2 Supl):S22-35.
51. Transmissíveis MdSSdVeSDdVdD. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Ministério da Saúde Brasília; 2011.
52. Suwanmanee S, Luplertlop N. Dengue and Zika viruses: lessons learned from the similarities between these *Aedes* mosquito-vectored arboviruses. *Journal of Microbiology*. 2017;55(2):81-9.

53. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(7):601-4.
54. Chen LH, Hamer DH. Zika Virus: Rapid Spread in the Western Hemisphere. *Annals of internal medicine*. 2016;164(9):613-5.
55. Leal WS, Barbosa RM, Zeng F, Faierstein GB, Tan K, Paiva MH, et al. Does Zika virus infection affect mosquito response to repellents? *Scientific Reports*. 2017;7.
56. de Araújo TVB, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo APL, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The Lancet infectious diseases*. 2016;16(12):1356-63.
57. World Health Organization. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus: Geneva: world health organization; 2016 [cited 2017 25/01]. Available from: http://www.who.int/bulletin/online_first/16-171082/en/.
58. World Health Organization. Zika virus: Geneva: world health organization; [cited 2017 11/02]. Available from: <http://www.who.int/topics/zika/en/>.
59. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(14):20761.
60. Russell K, Hills SL, Oster AM, Porse CC, Danyluk G, Cone M, et al. Male-to-Female Sexual Transmission of Zika Virus—United States, January–April 2016. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(2):211-3.
61. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: Clifton Rd: Centers for Disease Control and Prevention; 2017 [cited 2017 13/03]. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/about/overview.html>.

62. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids—Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. 2017.
63. Barzon L, Pacenti M, Berto A, Sinigaglia A, Franchin E, Lavezzo E, et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. *Eurosurveillance*. 2016;21(10).
64. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, de Sequeira PC, Nobre A, et al. Zika virus outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: clinical characterization, epidemiological and virological aspects. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(4):e0004636.
65. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological situation: Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017 [cited 2017 18/02]. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/epidemiological-situation.aspx.
66. Chevillon C, Briant L, Renaud F, Devaux C. The Chikungunya threat: an ecological and evolutionary perspective. *Trends in microbiology*. 2008;16(2):80-8.
67. Centers for Disease Control and Prevention. Chikungunya Virus: Clifton Rd: Centers for Disease Control and Prevention; 2015 [cited 2017 18/02]. Available from: <https://www.cdc.gov/chikungunya>.
68. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(13):1231-9.
69. Rico-Hesse R. Dengue virus virulence and transmission determinants. *Dengue Virus*: Springer; 2010. p. 45-55.
70. Environmental Protection Agency. Success in Mosquito Control: An Integrated Approach: United States: Environmental Protection Agency; [cited 2017 27/01]. Available from: <https://www.epa.gov/mosquitocontrol>.

71. Environmental Protection Agency. Tips to Prevent Mosquito Bites: United States: Environmental Protection Agency; [cited 2017 27/01]. Available from: <https://www.epa.gov/insect-repellents/tips-prevent-mosquito-bites>.
72. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. O Agente Comunitário de Saúde no controle da dengue: Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
73. Khun S, Manderson L. Community participation and social engagement in the prevention and control of dengue fever in rural Cambodia. 2008.
74. Zahir A, Ullah A, Shah M, Mussawar A. Community Participation, Dengue Fever Prevention and Control Practices in Swat, Pakistan. *International Journal of MCH and AIDS*. 2016;5(1):39.
75. Naucke T, Kröpke R, Benner G, Schulz J, Wittern K, Rose A, et al. Field evaluation of the efficacy of proprietary repellent formulations with IR3535® and Picaridin against *Aedes aegypti*. *Parasitology research*. 2007;101(1):169.
76. Environmental Protection Agency. Using Repellent Products to Protect against Mosquito-Borne Illnesses: United States: Environmental Protection Agency; [cited 2017 25/01]. Available from: <https://www.epa.gov/insect-repellents/what-insect-repellent>.
77. Centers for Disease Control and Prevention. Zika and Sexual Transmission: Clifton Rd: Centers for Disease Control and Prevention; 2017 [cited 2017 18/02]. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/transmission/sexual-transmission.html>.
78. Fradin MS, Day JF. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *The New England journal of medicine*. 2002 Jul 4;347(1):13-8. PubMed PMID: 12097535. Epub 2002/07/05. eng.
79. Environmental Protection Agency. Insect Repellents: United States: Environmental Protection Agency; [cited 2017 25/01]. Available from: <https://www.epa.gov/insect-repellents/what-insect-repellent>.

80. Sanitária ANdV. Consumo e Saúde: Os Cuidados na Escolha e no Uso de Repelentes: Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015.
81. Ribas J, Carreño AM. Evaluation of the use of repellent against mosquito bite by military personnel in the Amazon Basin. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2010;85(1):33-8.
82. Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect repellents: historical perspectives and new developments. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):865-71.
83. Bueno V, Andrade C. Avaliação preliminar de óleos essenciais de plantas como repelentes para *Aedes albopictus* (Skuse, 1894)(Diptera: Culicidae). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2010.
84. Gupta RK, Rutledge LC. Role of repellents in vector control and disease prevention. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1993;50(6 Suppl):82-6.
85. Barnard DR, Bernier UR, Posey KH, Xue R-D. Repellency of IR3535, KBR3023, para-menthane-3, 8-diol, and deet to black salt marsh mosquitoes (Diptera: Culicidae) in the Everglades National Park. *Journal of medical entomology*. 2002;39(6):895-9.
86. Barnard DR. Repellency of essential oils to mosquitoes (Diptera: Culicidae). *Journal of medical entomology*. 1999;36(5):625-9.
87. Leal WS. The enigmatic reception of DEET—the gold standard of insect repellents. *Current opinion in insect science*. 2014;6:93-8.
88. Deletre E, Schatz B, Bourguet D, Chandre F, Williams L, Ratnadass A, et al. Prospects for repellent in pest control: current developments and future challenges. *Chemoecology*. 2016;26(4):127-42.
89. Golenda CF, Solberg VB, Burge R, Gambel JM, Wirtz RA. Gender-related efficacy difference to an extended duration formulation of topical N, N-diethyl-m-toluamide (DEET). *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1999;60(4):654-7.

90. Brown M, Hebert AA. Insect repellents: an overview. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;36(2):243-9.
91. Sanitária CTdCANdV. Utilização do DEET em preparações de repelentes para insetos: Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2006 [cited 2017 18/01]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/informa/parecer_deet.htm.
92. Environmental Protection Agency. DEET: United States: Environmental Protection Agency; [cited 2017 18/02]. Available from: <https://www.epa.gov/insect-repellents/DEET>.
93. Menon KS, Brown AE. Exposure of children to Deet and other topically applied insect repellents. *American journal of industrial medicine*. 2005;47(1):91-7.
94. Rodriguez, Stacy D. et al. Efficacy of some wearable devices compared with spray-on insect repellents for the yellow fever Mosquito, *Aedes aegypti* (L.)(Diptera: Culicidae). *Journal of Insect Science*, 2017; 17 (1): 24
95. Domb, A. J. et al. Insect repellent formulations of N, N-diethyl-m-toluamide (deet) in a liposphere system: efficacy and skin uptake. *Journal of the American Mosquito Control Association*. 1995; 11 (1): 29-34.
96. Witting-Bissinger, B. E. et al. Novel arthropod repellent, BioUD, is an efficacious alternative to deet. *Journal of medical entomology*. 2008 ; 45 (5): 891-898.
97. Scheinfeld N. Picaridin: a new insect repellent. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2004;3(1):59.
98. Environmental Protection Agency. New Pesticide Fact Sheet - Picaridin United States: Environmental Protection Agency; 2005.
99. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377-84.

APÊNDICE(S)

APÊNDICE A – QUALIDADE DOS ESTUDOS

Tabela – *Check List* Qualidade dos Estudos

AUTOR/ ANO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	TOT AL	
Kuri-Morales, 2017	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	I D	13
Rodriguez, 2017	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	I D	13
Nguyet, 2016	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	I D	17
Auysawadi, 2015	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	I D	13
Soonwera, 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	I D	15
Mittal, 2011	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	I D	10
Logan, 2010	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	I D	9
Weeb, 2009	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	I D	13
Tuetun, 2008	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	I D	10
Witting-Bissinger, 2008	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	I D	19
Naucke, 2006	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	I D	17
Chang, 2006	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	I D	11

Cilek, 2004	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	ID	13
Miot, 2004	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	ID	8
Polefka, 2003	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	ID	13
Fradin, 2002	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	ID	14
Domb, 1995	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	ID	11
Gupta, 1989	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	ID	9

Legenda: ID: Incapaz de Determinar