

Repelentes de mosquitos, eficácia para prevenção de doenças e segurança do uso na gravidez

Mosquito repellents, effectiveness in preventing diseases and safety during pregnancy

Francisco José Roma
Paumgarten^{1,*}

Isabella Fernandes Delgado^{II}

RESUMO

Repelentes de insetos são tratamentos adjuvantes para prevenir doenças transmitidas por artrópodos incluindo malária e arboviroses (por exemplo, febre amarela, dengue, chikungunya, zika, encefalite do Nilo Ocidental e outras). Pelo menos duas dessas doenças transmitidas por mosquitos (malária e febre zika) foram associadas com desfechos adversos da gravidez como perdas gestacionais, baixo peso ao nascer e defeitos congênitos graves. Os sintomas e o prognóstico da malária, em particular a causada pelo *Plasmodium falciparum*, costumam ser muito piores em mulheres grávidas. A segurança e a eficácia de produtos repelentes disponíveis são, portanto, de extraordinária importância para a saúde pública. Neste artigo de revisão, os estudos sobre a eficácia e segurança de repelentes sintéticos (DEET, Picaridina, IR3535) e à base de plantas (PMD: p-mentano 3,8-diol, um constituinte do óleo de eucalipto limão, o óleo de citronela *Cymbopogon nardus* e o óleo de andiroba, *Carapa guianensis*) são brevemente analisados com ênfase na evidência experimental e clínica da segurança do uso durante a gravidez. Os estudos relevantes foram identificados através de busca abrangente nas bases MEDLINE e TOXLINE e na internet. Recomendações para um uso seguro de repelentes com objetivo de prevenir infecções transmitidas por mosquitos *Anopheles* sp. (malária) e *Aedes* sp. (arboviroses) durante a gravidez também são apresentadas.

PALAVRAS-CHAVE: Repelentes de insetos; toxicidade para o desenvolvimento; defeitos congênitos; malária; arboviroses

ABSTRACT

Insect repellents are adjuvant treatment to prevent arthropod-borne diseases including malaria and arboviruses (e.g., yellow fever, dengue, chikungunya, zika fever, West Nile encephalitis and other diseases). At least two of these mosquito-transmitted infections (malaria and zika fever) have been associated with adverse pregnancy outcomes including gestation losses, low birthweight and an increased incidence of major birth defects. Symptoms and prognosis of malaria infections, particularly the disease caused by *Plasmodium falciparum*, are usually much worse in pregnant women. The safety and efficacy of the commercial mosquito repellent products, therefore, are of paramount public health importance. In this article efficacy and safety of synthetic (DEET, Picaridin, IR3535) and plant-based repellents (PMD: p-menthane 3,8-diol, a constituent of the oil of lemon eucalyptus, oil of citronella, *Cymbopogon nardus*, and oil of andiroba, *Carapa guianensis*) were briefly reviewed with particular emphasis on the experimental and clinical evidence on their safety during pregnancy. Relevant studies were identified through a comprehensive search in MEDLINE and TOXLINE databases and the web. Recommendations for a safe use of repellents to prevent *Anopheles* sp (malaria) and *Aedes* sp (arboviruses) transmitted diseases during pregnancy are also made.

^I Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{II} Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (INCQS/Fiocruz), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

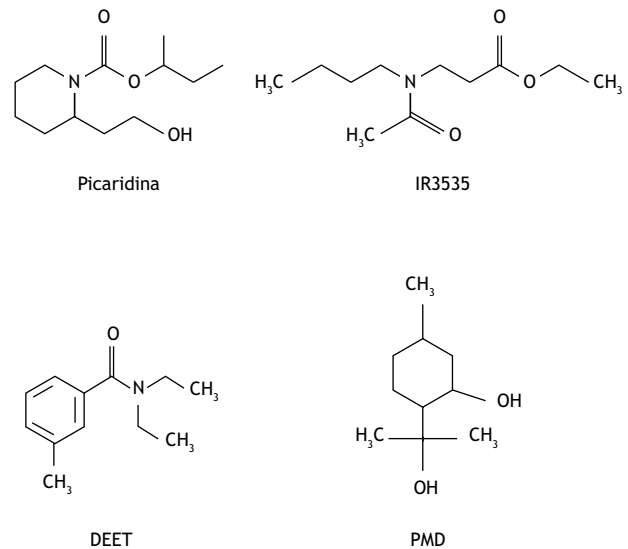
* E-mail: paum@ensp.fiocruz.br



INTRODUÇÃO

Algumas doenças infecciosas como a gripe H1N1 (influenza tipo A), a malária, principalmente a causada pelo *Plasmodium falciparum*, a hepatite E e a infecção pelo vírus herpes simplex podem apresentar uma evolução clínica mais rápida e séria durante a gravidez¹. Além disso, várias infecções, mesmo as que geralmente causam apenas sintomas brandos e têm evolução clínica benigna, podem resultar em perdas gestacionais, pré-maturidade, bebês pequenos para a idade gestacional, mortes neonatais e anomalias congênitas^{a,2,3}. As doenças infecciosas mais frequentemente associadas a desfechos adversos da gestação são conhecidas pelo acrônimo TORCH que se refere à toxoplasmose, outras infecções, rubéola, citomegalovírus e herpes. Recentemente, a febre zika^b, a que se atribui a epidemia de casos de microcefalia e outros defeitos congênitos no Brasil⁴, passou também a integrar o complexo TORCH. Entre as infecções que têm evolução clínica mais séria em mulheres grávidas, ou estão incluídas no grupo TORCH, pode-se citar pelo menos duas transmitidas por mosquitos: a malária^c e a febre zika^{4,5,6,7}. Como os mosquitos transmissores da malária (no Brasil, *Anopheles darlingi* e *A. aquasalis*) têm hábitos noturnos e frequentam o ambiente intra- e peri-domiciliar, a prevenção envolve o uso de redes (mosquiteiros) impregnadas com inseticidas (por exemplo, piretróides) e a aplicação de repelentes após o anoitecer. No caso das grávidas que vivem em áreas endêmicas com elevado risco de transmissão, a OMS (Organização Mundial da Saúde) recomenda também o uso preventivo intermitente de antimaláricos (por exemplo, sulfadoxina-pirimetamina) durante a gravidez^{8,9}. Em relação à febre zika, não há ainda tratamento curativo ou preventivo. Como o *A. aegypti* tem hábitos diurnos, o uso de telas nas residências e locais de trabalho e a aplicação de repelentes durante o dia são as medidas mais eficazes para a proteção individual de mulheres grávidas ou com risco de engravidar que vivem em áreas com alta infestação do mosquito.

Embora os repelentes sejam importantes para prevenção de doenças transmitidas por artrópodes, eles são regulados pela Anvisa como cosméticos, ou seja, produtos para os quais - em princípio - não é exigida comprovação de eficácia e segurança por ensaios clínicos randomizados e controlados. A avaliação não clínica de segurança também é menos abrangente e rigorosa para cosméticos do que para medicamentos e vários outros produtos de interesse para a saúde. Entretanto, em que pese a aparente inadequação da regulação, os três principais ingredientes ativos de repelentes comercializados no país (DEET, picaridina e IR3535) foram submetidos a um conjunto de testes não clínicos de segurança, incluindo estudos de toxicidade para desenvolvimento intrauterino. As evidências da



DEET: N,N-dietil-meta-toluamida; PMD: p-mentano 3,8-diol

Figura. Estrutura dos principais repelentes de insetos com ação eficaz e duradoura contra mosquitos de importância médica (*Anopheles sp.*, *Aedes sp.* e *Culex sp.*) quando aplicado na pele ou roupas. Picaridina ou Icaridina (1-piperidinacarboxilato 2-(2-hidroxi-1-metilpropil)éster), IR3535 ou "Insect Repellent 3535" (etil-3 [acetil(butil)amino]propanoato), DEET (N,N-dietil-3-metil benzamida ou N,N-dietil-m-toluamida) e PMD (p-mentano-3,8-diol ou 2-(1-Hidroxi-1-metiletil)-5-metilciclohexanol). O PMD é responsável pela duradoura ação repelente do óleo do eucalipto limão (*Corymbia citriodora* ou *Eucalyptus citriodora*).

segurança do uso na gravidez e as informações disponíveis sobre a eficácia dos repelentes de inseto mais comumente empregados (Figura) serão comentadas a seguir.

MÉTODOS

Este artigo é uma revisão crítica dos estudos sobre segurança do uso dos repelentes de insetos durante a gravidez. Artigos e documentos sobre a toxicidade dos repelentes para reprodução e desenvolvimento pré-natal foram identificados através de levantamento abrangente nas bases de dados eletrônicas MEDLINE e TOXLINE, e também com a utilização da ferramenta de busca Google Scholar. O levantamento da literatura compreendeu o período entre a instalação das referidas bases de dados e 18 de fevereiro de 2016. Foram empregados os termos de busca: DEET, N,N-dietil-meta-toluamida, picaridina, icaridina, IR3535, etilbutilacetilaminopropionato, óleo de eucalipto, PMD, p-mentano 3,8-diol, óleo de citronela, óleo de andiroba, *Carapa guianensis*, e os termos correspondentes em língua inglesa. Para identificar eventuais artigos e documentos

^a As infecções mais comumente associadas a anormalidades do desenvolvimento pré-natal são conhecidas pelo acrônimo TORCH (isto é, Toxoplasmose, Outras infecções tais como sífilis, clamídia, varicella-zoster, e parvovírus B19, Rubéola, Citomegalovírus, e Herpes simplex)^{2,3}.

^b A febre zika é uma arbovirose (*arthropod-borne-viruses*), ou seja, é doença que pertence ao grupo de viroses transmitidas por artrópodes, em geral mosquitos. No caso do vírus zika e de alguns outros flavivírus (por exemplo, dengue e febre amarela) e do alphavirus (Togoviridae) chikungunya, o *Aedes aegypti* é o (ou um dos) transmissor (es).

^c A infecção na gravidez é conhecida também como malária placentária. Embora não seja habitualmente incluída no complexo TORCH, a malária (*P. falciparum*) está associada não só à maior gravidade das manifestações clínicas na gestante, como também aos vários desfechos perinatais adversos (principalmente em primíparas e secundíparas) tais como baixo peso, parto prematuro, retardo do crescimento pré-natal, anemia fetal, malária congênita e morte fetal^{5,6,7}.



relevantes que não tivessem sido localizados pelo levantamento nas bases eletrônicas, esta foi complementada pelo exame das listas de referências dos artigos e documentos selecionados para leitura.

DEET OU M-DET (N,N-DIETIL-META-TOLUAMIDA)

Entre 1942 e 1947, em um esforço para desenvolver produto eficaz e seguro que protegesse o indivíduo de picadas de insetos, os militares e o departamento de agricultura dos EUA testaram cerca de 7.000 compostos quanto à capacidade de repelir o mosquito *A. aegypti*¹⁰. Esta triagem identificou a N,N-dietilbenzamida como um dos compostos mais eficazes entre todos os testados, sendo capaz de repelir o *Aedes* por tempo superior a 3 horas quando aplicado a pele, e por mais de 10 dias após aplicação nas roupas¹⁰. A N,N-dietilbenzamida, entretanto, mostrou-se muito irritante quando aplicada diretamente na pele dos voluntários¹⁰. Testes subsequentes com 33 derivados da N,N-dietilbenzamida revelaram que o DEET, embora preservasse as propriedades repelentes do protótipo, era pouco irritante e aparentemente seguro em termos de efeitos sistêmicos^{d,11}. O DEET foi aprovado para uso pela população em 1957¹⁰, sendo re-registrado pela agência ambiental americana (US EPA) em 1998¹². Embora várias hipóteses tenham sido propostas para o mecanismo de ação do DEET, estudos recentes indicam que este repelente se liga a receptores olfatórios do inseto (afastando o mosquito ainda em vôo), e também a quimiorreceptores (ainda desconhecidos) que inibiriam o comportamento de picar após o contato do mosquito com a pele¹⁰.

O efeito do DEET sobre a reprodução foi avaliado em estudo de exposição continuada por duas gerações consecutivas realizado com ratos. Neste estudo o DEET (0, 500, 2.000 ou 5.000 ppm) foi incorporado à ração e a dose mais elevada testada (5.000 ppm, equivalente a 250 mg/kg/dia) foi considerada o nível máximo de dose (NOEL) em que não ocorrem efeitos sobre a reprodução¹². A toxicidade do DEET para o desenvolvimento pré-natal foi investigada em ratos e em coelhos expostos no útero durante a organogênese¹². Ratas foram tratadas com DEET (0, 125, 250 ou 750 mg/kg/dia, por entubação gástrica, N = 25/grupo) entre os dias 6 e 15 de gravidez (período principal de organogênese). Exceto por pequeno aumento na proporção de perdas gestacionais pós-implantação e diminuição do peso fetal médio por ninhada, constatados no grupo tratado com a dose mais elevada, não foram registrados efeitos relacionados ao tratamento com DEET. Baseado nesses resultados, o NOEL (toxicidade para o desenvolvimento) foi fixado em 250 mg/kg/dia¹². Em outro experimento, coelhas New Zealand receberam DEET (0, 30, 100 ou 325 mg/kg/dia, por entubação gástrica, N=16/grupo) entre os dias 6 e 18 de gravidez. Não foram notados efeitos adversos sobre o organismo materno ou sobre o desenvolvimento embrionário relacionados ao DEET. O NOEL para embriotoxicidade em coelhos foi também a dose mais elevada testada, isto é, 325 mg/kg/dia¹².

Além desses ensaios, há pelo menos dois outros estudos sobre a toxicidade reprodutiva e potencial embriotóxico do DEET^{13,14}. Wright et al.¹³ realizaram um conjunto de estudos com ratos

Sprague-Dawley que receberam injeções subcutâneas diárias de DEET não diluído, incluindo um estudo de teratologia em fêmeas tratadas (0 a 0,3 ml/kg/dia) entre os dias 6 e 15 de gravidez e um estudo de toxicidade para reprodução (0, 0,3 e 0,73 ml/kg/dia). Os autores não encontraram evidências de toxicidade para a reprodução ou para o desenvolvimento embrionário em nenhum dos testes realizados, mas notaram sinais de neurotoxicidade em ratos adultos dos dois sexos tratados com DEET¹³. O potencial embriofetotóxico do DEET em ratos e coelhos foi avaliado também por Schoenig et al.¹⁴. O DEET foi administrado por via oral a ratas (0, 125, 250 ou 750 mg/kg/dia), entre os dias 6 e 15 de gravidez, e a coelhas New Zealand (0, 30, 100 ou 325 mg/kg/dia) entre os dias 6 e 18 de gravidez. Exceto por toxicidade materna (mortes em ratos e perda de peso nas duas espécies) e diminuição do peso dos fetos (ratos) nas doses mais elevadas, não houve outros indícios de toxicidade para o desenvolvimento embrionário, tais como efeito teratogênico, perdas gestacionais ou retardo do crescimento intrauterino¹⁴. Este conjunto abrangente de estudos não clínicos indica que a exposição sistêmica de ratos e coelhos ao DEET, administrado por diferentes vias, não foi capaz de afetar o desenvolvimento pré-natal até mesmo em doses elevadas e claramente tóxicas para as mães.

Exposição humana ao DEET durante a gravidez

Em 1992, Schaefer e Peters¹⁵ descreveram o caso de uma criança de 4 anos de idade com retardo mental, comprometimento da coordenação sensorial e motora, e dismorfologias faciais (hipertelorismo ou aumento da distância entre os olhos, lábios finos e ausência do *philtrum*) cuja mãe havia feito uso diário de DEET combinado com uso preventivo do antimalárico cloroquina durante toda a gravidez. Relatos de casos isolados, entretanto, não permitem estabelecer nexos causais entre as exposições registradas e as alterações descritas. Algumas dessas alterações morfológicas faciais e retardo mental, por exemplo, aparecem nas síndromes fetais pelo álcool e pela hidantoína.

Um estudo epidemiológico transversal conduzido por Wickerham et al.¹⁶ na China, de abril a junho de 2009, detectou DEET no sangue do cordão umbilical em 73% das amostras analisadas. Os autores não encontraram associação entre presença de DEET no sangue do cordão e baixo peso ao nascer, embora tenham evidenciado associação significativa de baixo peso com a presença do fungicida vinclozolin e do herbicida acetofor¹⁶. Em outro estudo observacional, Barret et al.¹⁷ determinaram os níveis de pesticidas e do DEET no sangue materno e do cordão umbilical de integrantes de uma coorte de mulheres grávidas de New Jersey, US (N = 150). O DEET foi detectado no sangue de todas as mães e na totalidade das amostras de sangue do cordão (mediana e valores mínimos - máximos; mãe: 2,78 ng/g, 1,82-18,84 ng/g; cordão: 2,9 ng/g, 2,06-13,07 ng/g). Entretanto, os pesquisadores não evidenciaram qualquer relação entre as concentrações de DEET no sangue materno, ou no sangue do cordão e desfechos adversos da gravidez tais como baixo peso ou circunferência cefálica menor ao nascer¹⁷.

^d Os estudos iniciais de segurança do DEET determinaram a DL₅₀ de 2 g/kg de peso corpóreo em ratos, e não encontraram evidências de toxicidade sistêmica após exposições frequentes por via dérmica e inalatória¹¹.



A segurança do DEET (1,7 g/dia) durante a gravidez (N = 897) - incluindo o primeiro e segundo trimestres - para prevenção da malária placentária foi investigada por um ensaio clínico randomizado e controlado (duplo cego) realizado na Tailândia¹⁸. Os pesquisadores não observaram efeitos adversos neurológicos, gastrointestinais ou dermatológicos nas mulheres, nem alteração da sobrevida, crescimento ou desenvolvimento dos seus filhos ao nascimento ou após um ano de vida. O DEET foi encontrado em 8% de amostras de sangue do cordão de um grupo (escolhido ao acaso) de mulheres grávidas (N = 50) que haviam usado DEET.

PICARIDINA OU ICARIDINA (1-PIPERIDINA CARBOXILATO 2-(2-HIDROXIETIL)-1-METILPROPILESTER)

A picaridina é repelente ativo contra mosquitos e outros artrópodos hematófagos desenvolvido pela empresa Bayer e registrado inicialmente (EUA) em 2001¹⁹. Ensaio de genotoxicidade e de toxicidade crônica e carcinogenicidade em ratos expostos por via dérmica sugerem que a picaridina não é mutagênica ou carcinogênica²⁰.

A toxicidade reprodutiva da picaridina (50, 100 ou 200 mg/kg semanalmente) foi investigada em ratos expostos por via dérmica por duas gerações consecutivas. O tratamento da geração parental (F₀) teve início 10 semanas antes do cruzamento e continuou até o desmame da prole, enquanto a geração F₁ foi tratada com o repelente do desmame até o cruzamento, gravidez, parto e desmame da sua própria prole. Exceto por acantose e hiperqueratose no local de aplicação, não foram notados efeitos adversos locais ou sistêmicos dignos de registro, nem evidências de toxicidade para a reprodução. O NOEL para toxicidade reprodutiva foi fixado em 200 mg/kg²¹. A toxicidade da picaridina para o desenvolvimento foi avaliada em ratos e coelhos tratados por aplicação dérmica durante a gestação²². Ratas (50, 100 ou 400 mg/kg) e coelhas (50, 100 ou 200 mg/kg) grávidas receberam diariamente aplicações do repelente na pele. A descamação da pele no local de aplicação foi notada nas duas espécies, enquanto as ratas tratadas com a maior dose apresentaram aumento do peso do fígado. Não foram notados outros indícios de toxicidade materna, nem perdas gestacionais, retardo do crescimento intrauterino ou malformações congênitas associadas ao tratamento com picaridina²². Os dados indicaram o NOEL após aplicação dérmica de 400 mg/kg para ratos e > 200 mg/kg para coelhos²².

Exposição humana a picaridina durante a gravidez.

Não há dados a respeito dos efeitos da picaridina sobre o desenvolvimento embrionário humano.

IR3535 (ETILBUTILACETILAMINOPROPIONATO)

O IR3535 é um repelente de insetos para aplicação na pele e roupas humanas desenvolvido pela empresa alemã Merck. Estudos de laboratório e de campo comprovaram que o IR3535 é ativo contra os mosquitos *Aedes aegypti*, *Culex quinquefasciatus* e contra espécies do gênero *Anopheles*, sendo algumas formulações deste repelente eficazes por pelo menos 8 horas^{23,24,25,26}. A toxicidade

aguda do IR3535 por via oral foi baixa (por exemplo, em ratos, DL₅₀ > 5000 mg/kg) e estudos de administração repetida (subagudos e crônicos) em roedores, cães e coelhos por via oral não revelaram efeitos adversos sistêmicos importantes. Testes *in vitro* e *in vivo* indicaram que IR3535 não é genotóxico, não tendo sido este repelente avaliado em ensaios de carcinogenicidade no longo prazo²³. Estudos em coelhos mostraram que o IR3535 não diluído causa irritação ocular e dérmica, mas testes realizados na pele de voluntários não evidenciaram efeitos irritantes de formulações do repelente em que o ingrediente ativo foi diluído²³.

A toxicidade reprodutiva do IR3535 foi investigada em estudo de administração (0, 100, 300 ou 1.000 mg/kg/dia, por entubação gástrica, 25 ratos por sexo por grupo) por duas gerações consecutivas realizado com ratos. O NOAEL determinado neste estudo de toxicidade reprodutiva foi 300 mg/kg/dia²³. Estudo de toxicidade para o desenvolvimento realizado com coelhos New Zealand (0, 100, 300 ou 600 mg/kg/dia por via oral, 20 por grupo, dias 7-19 da gravidez) não evidenciou aumento de variações e malformações fetais relacionado ao IR3535 e determinou o NOAEL de 300 mg/kg/dia para toxicidade materna e 600 mg/kg/dia para embriofeto-toxicidade. Estudo (piloto) de toxicidade para o desenvolvimento conduzido com ratos (0, 1.800 mg/kg/dia, via oral, 20 por grupo, dias 6-15 de gravidez) mostrou que mesmo tendo causado toxicidade materna, a dose testada não produziu alterações nos fetos²³.

Exposição humana ao IR3535 durante a gravidez

Não há estudos em humanos sobre os efeitos da exposição ao IR3535 durante a gravidez.

REPELENTES DE INSETOS À BASE DE PLANTAS

Um dos mecanismos de defesa das plantas contra a herbivoria é a liberação de substâncias químicas voláteis, cuja produção é estimulada quando as folhas são danificadas. Esses compostos voláteis afastam e impedem a alimentação de insetos fitófagos, mas alguns deles repelem também os hematófagos. Não surpreende, portanto, que plantas e seus óleos essenciais sejam tradicionalmente usados por diferentes populações como repelentes de mosquitos e outros artrópodos hematófagos^{27,28}. Estudos de bioprospecção, conduzidos em laboratório e no campo, têm identificado inúmeras plantas, óleos essenciais e constituintes destes que são eficazes em repelir mosquitos. Entretanto, a utilidade da maioria destas substâncias derivadas de plantas como repelente de uso tópico é em grande parte limitada pela curta duração do efeito, após aplicação na pele ou nas roupas, em decorrência da alta volatilidade. Três repelentes derivados de plantas frequentemente usados são comentados a seguir.

ÓLEO DO EUCALIPTO LIMÃO (CORYMBIA CITRIODORA) - P-MENTANO 3,8-DIOL (PMD)

O óleo das folhas do eucalipto limão (*C. citriodora*, Myrtaceae), constituído majoritariamente por citrionelal (85%), é um dos mais eficazes entre os repelentes de origem botânica. Como vários outros componentes de óleos essenciais com atividade repelente, o monoterpeno citrionelal é altamente volátil, conferindo proteção



contra mosquitos por curto período após a aplicação na pele. Entretanto, outro dos constituintes do óleo do eucalipto que exibe potente atividade repelente, o PMD (*p-mentano 3,8-diol*), apresenta pressão de vapor mais baixa e evapora mais lentamente, o que assegura proteção contra mosquitos mais duradoura (várias horas). Ensaios randomizados duplo-cego realizados na Bolívia demonstraram que o uso do PMD entre o entardecer e a hora de dormir foi tratamento eficaz para prevenção da malária²⁹.

O PMD apresenta baixa toxicidade aguda por via oral (DL₅₀ ratos > 5000 mg/kg), inalatória (ratos) e dérmica (coelhos)³⁰. Testes de irritação dérmica e ocular em coelhos evidenciaram fraco efeito irritante na pele e séria irritação ocular. Ensaios de dermosensibilização em cobaias (teste de Buehler) indicaram que o PMD seria sensibilizante dérmico. Um estudo de sensibilização cutânea em voluntários (*repeated insult patch test*), entretanto, foi negativo sugerindo que o PMD não é sensibilizante para a pele humana. Estudo subcrônico (90 dias) de toxicidade dérmica com ratos indicou baixa toxicidade (NOAEL de 1.000 mg/kg/dia)³⁰. Uma bateria de testes *in vitro* e *in vivo* não evidenciou efeito genotóxico. Testes de toxicidade crônica e carcinogenicidade no longo prazo não foram realizados com o PMD³⁰.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva envolvendo exposição por uma ou mais gerações. A toxicidade do PMD para o desenvolvimento pré-natal foi avaliada em ratos tratados por via dérmica com PMD (0, 1.000 e 3.000 mg/kg/dia) entre os dias 6 e 19 de gravidez. Não foram encontradas evidências de toxicidade materna (NOAEL > 3.000mg /kg/dia), nem de aumento relacionado ao PMD na incidência de variações e malformações fetais ou qualquer outra indicação de embriotoxicidade (NOAEL > 3.000mg /kg/dia)³⁰.

Não há estudos em mulheres expostas ao PMD durante a gravidez.

ÓLEO DE CITRONELA (*CYMBOPOGON NARDUS*)

Óleos essenciais de plantas do gênero *Citronella* (Cardiophoridae) e *Cymbopogon* (Poaceae) têm sido tradicionalmente empregados como repelentes de insetos, mas a eficácia desses produtos foi relativamente pouco estudada por ensaios controlados. O inconveniente destes repelentes à base de óleo de citronela é a evaporação rápida com perda de eficácia. Alguns estudos sugerem que a mistura com moléculas maiores como a vanilina (5%) poderia prolongar o tempo de proteção por retardar a liberação dos constituintes ativos voláteis³¹.

A toxicidade aguda do óleo de citronela foi baixa em testes com roedores tratados por diferentes vias de administração. Os resultados de ensaios de mutagenicidade também foram negativos³². Não há na literatura, entretanto, estudos da toxicidade do óleo de citronela para a reprodução e para o desenvolvimento pré-natal, ou qualquer outra avaliação não clínica ou clínica da segurança do uso na gravidez. Em virtude da atual condição GRAS (*Generally Recognized As Safe*) conferida ao óleo de citronela, da ausência de relatos de hipersensibilidade, baixa toxicidade aguda e resultados negativos para ensaios de mutagenicidade, a agência ambiental americana (US EPA) dispensou a apresentação de estudos de imunotoxicidade, toxicidade para o desenvolvimento e toxicidade dérmica e inalatória para o óleo de citronela³².

ÓLEO DE ANDIROBA (*CARAPA GUIANENSIS*)

O perfil toxicológico do óleo de andiroba permanece em grande parte por ser investigado. Há, entretanto, alguns poucos estudos toxicológicos de curta duração (toxicidade aguda e subaguda)³³, e um único estudo da toxicidade para o desenvolvimento³⁴ em roedores. Em linhas gerais, o desenho desses estudos não adere ao que é recomendado por diretrizes da OECD e US EPA para avaliação não clínica da segurança de pesticidas. Costa-Silva et al.³⁴ administraram o óleo das sementes de *Carapa guianensis* (0, 375, 750, 1.500 e 3.000g kg /dia, por entubação gástrica) a ratas (5-9 por grupo) do dia 7 ao dia 14 de gestação e realizaram a eutanásia no dia 20. Não foram encontradas diferenças entre os grupos controle e tratado com óleo quanto ao número reabsorções, fetos vivos e mortos, peso das placentas e fetos. Em virtude das limitações de desenho (por exemplo, número reduzido de animais por grupo, ausência de avaliações de anomalias viscerais e esqueléticas) e outras falhas metodológicas este estudo é de pouco valor preditivo quanto à toxicidade do óleo de andiroba para o desenvolvimento pré-natal. Além disso, um estudo comparativo de repelentes usados para proteger o indivíduo do mosquito *Aedes* sp. mostrou que o óleo de andiroba é menos eficaz do que o DEET³⁵.

SÍNTESE CONCLUSIVA

O DEET é o repelente mais empregado para proteção contra mosquitos transmissores de doenças, incluindo a malária (*Anopheles* sp.) e arboviroses como febre amarela, dengue, febre zika, chikungunya, encefalite do Nilo Ocidental e outras (*Aedes* sp. e *Culex* sp.), e também contra outros artrópodos hematófagos de importância médica (carrapatos). A eficácia e a duração da ação repelente após aplicação na pele ou roupas - que dependem da concentração do DEET na formulação (Quadro 1) - tem sido comprovada por um grande número de estudos de laboratório e de campo. O DEET é também o repelente avaliado de forma mais completa por um conjunto abrangente estudos não clínicos de segurança. A toxicidade reprodutiva do DEET foi investigada em estudo de duas gerações em ratos enquanto as toxicidades para o embrião e feto foram avaliadas de forma abrangente em roedores e coelhos, expostos por via oral, dérmica e parenteral (sc). Além disso, o DEET é o único repelente cuja segurança de uso na gravidez foi avaliada clinicamente em estudo randomizado e controlado. Apesar de ter sido constatado que o DEET passa através da placenta para o sangue fetal (presença

Quadro 1. Duração estimada - tempo de proteção completa - da ação repelente de várias concentrações de DEET³⁶.

DEET (%)	média (mínima - máxima), horas
5	2,0 (1,5 - 2,0)
10	3,5 (2,5 - 4,5)
15	5,0 (3,5 - 5,5)
20	5,5 (4,0 - 6,5)
25	6,0 (4,5 - 8,0)
30	6,5 (5,0 - 8,0)

DEET: N,N-dietil-meta-toluamida



Quadro 2. Evidências não-clínicas e clínicas da segurança do uso de repelentes de insetos durante a gravidez.

Repelentes	Ensaio não-clínicos (testes do potencial embriotóxico)				Ensaio clínico randomizados e controlados	Observações
	Rato		Coelho			
	Via	NOEL/NOAEL	Via	NOEL/NOAEL		
DEET	oral	250 mg/kg/dia ¹²	oral	325 mg/kg/dia ¹²	Aplicado na pele (1,7 g/dia) durante primeiro e segundo trimestres de gravidez. (N=897): ausência de efeitos sobre a mãe e filhos até o primeiro ano de vida	Há também outros estudos do potencial embriofeto-tóxico em que o DEET foi administrado a ratos e coelhos pela vias oral ¹⁴ e subcutânea ¹³ . Nenhum desses estudos evidenciou efeito teratogênico
Picaridina	dérmica	400mg/kg/dia ²²	dérmica	>200 mg/kg/dia ²²	Não realizado	Nos testes realizados, não foram notados indícios de teratogenicidade
IR3535	oral	>1.800 mg/kg/dia (feto) ^{23 d}	oral	300 mg/kg/dia ²³ (mãe) 600 mg/kg/dia ²³ (feto)	Não realizado	Nos testes realizados não foram notados indícios de teratogenicidade
PMD ^a	dérmica	>3.000 mg/kg/dia ²³		Não realizado	Não realizado	Nos testes realizados não foram notados indícios de teratogenicidade
Óleo de citronela ^b		Não realizado		Não realizado	Não realizado	Estudos não clínicos não foram exigidos pela agência ambiental americana (US EPA) em virtude do estado GRAS conferido ao óleo de citronela para uso como aditivo alimentar
Óleo de andiroba ^c		Não realizado		Não realizado	Não realizado	Há 01 estudo do potencial embriotóxico do óleo de andiroba em ratos. Este estudo, entretanto, apresenta limitações e falhas metodológicas importantes

^aPMD: p-mentano 3,8-diol encontrado no óleo de eucalipto limão (*Corymbia citriodora*). ^b*Cymbopogon nardus*; ^c*Carapa guianensis*; GRAS (“Generally Recognized As Safe”: geralmente reconhecido como seguro). ^dEstudo piloto com uma única dose. IR3535 (*Insect Repellent* 3535): etilbutilacetilaminopropionato.

Quadro 3. Algumas recomendações para uso seguro de repelentes (DEET, picaridina, IR3535 ou PMD / óleo de eucalipto limão) durante a gravidez e outras medidas para prevenção de doenças transmitidas por mosquitos dos gêneros *Anopheles sp* (malária) ou *Aedes sp* (zika, dengue, chikungunya).

Proteção contra <i>Anopheles sp.</i> (Malária)
<ol style="list-style-type: none">1) Aplicação do repelente na pele (apenas partes expostas do corpo) entre o anoitecer e a hora de dormir.2) Dormir em leito protegido com tela (mosquiteiro) impregnada com piretróide (e.g. permetrina) que tem atividade repelente e inseticida. Não aplicar piretróides diretamente na pele. A residência deve ser protegida por telas nas janelas e portas.3) Mulheres grávidas residentes em áreas endêmicas com elevado risco de transmissão devem fazer uso preventivo de antimaláricos segundo as recomendações da OMS.^{7,8,9}
Proteção contra <i>Aedes sp.</i> (zika, dengue, chikungunya)
<ol style="list-style-type: none">1) Aplicar o repelente na pele (apenas partes expostas do corpo) entre o amanhecer e o anoitecer.2) Proteger o ambiente em que permanece durante o dia com telas e combater criadouros do mosquito.3) Caso use protetor solar e repelente, aplique o protetor antes e o repelente depois. Note que a duração de ação do protetor solar é mais curta e, portanto, pode requerer aplicações mais frequentes do que o repelente. Há produtos (loções) que contém ambos, neste caso pode ser necessário reaplicar apenas o protetor solar. A reaplicação muito frequente da combinação protetor+repelente pode resultar em efeitos tóxicos (irritação) associados ao repelente.
Em todos os casos
<ol style="list-style-type: none">1) Note que a duração do efeito depende do repelente e da concentração do ingrediente ativo na formulação.2) Reaplicar o repelente na pele de acordo com os intervalos recomendados nas instruções do produto. Não aplique em excesso nem reaplique em intervalos mais curtos do que os recomendados nas instruções de uso do produto.3) Não aplique repelente na pele abaixo de área coberta por roupa.4) Use vestimentas e meias que mantenham a maior área corporal coberta.5) Aplicar o repelente somente em áreas com a pele íntegra. Não usar em áreas com lesões ou inflamadas, o que pode aumentar a absorção e o risco de efeitos adversos.6) Evitar contato com os olhos e a boca e aplicar com cautela em local próximo aos ouvidos.7) Evite inalar ou usar o spray próximo a alimentos.8) Quando usar spray não direcione para a face; aplique primeiro nas mãos e depois use as mãos para aplicar na face.9) O repelente pode também ser aplicado nas roupas. Caso aplique nas roupas, estas devem ser lavadas antes de serem re-utilizadas.10) Em caso de irritação local suspender o produto, lavar a área afetada com água e sabão, e eventualmente usar outro repelente.11) O DEET pode danificar fibras sintéticas e plásticos.12) Mantenha os repelentes fora do alcance de crianças.

DEET: N,N-diethyl-meta-toluamida; PMD: p-mentano 3,8-diol; OMS: Organização Mundial de Saúde



no sangue do cordão umbilical), não foram evidenciados efeitos adversos sobre o desenvolvimento embriofetal humano (Quadro 2).

Estudos adequadamente planejados e conduzidos também demonstraram que os repelentes picaridina, IR3535 e PMD (óleo de eucalipto limão) são eficazes e conferem proteção duradoura contra os mosquitos de importância médica. A picaridina também foi submetida a uma abrangente avaliação toxicológica embora esta tenha sido menos completa do que a foi realizada com o DEET. A avaliação não clínica de toxicidade para a reprodução e desenvolvimento incluiu estudos de duas gerações em ratos e de embriotoxicidade em ratos e coelhos, expostos apenas por via dérmica. Os estudos realizados não evidenciaram riscos para a mãe ou para o concepto (Quadro 2).

O IR3535 foi submetido a um conjunto mais limitado de estudos não clínicos de segurança. A toxicidade reprodutiva (duas gerações) foi investigada em ratos tratados por via oral. O estudo completo da toxicidade do IR3535 para o desenvolvimento foi realizado apenas com uma espécie (coelhos) exposta por via dérmica. Nesse único estudo, o IR3535 não afetou o desenvolvimento embrionário (Quadro 2).

O PMD não foi submetido a estudos (uma ou mais gerações) de toxicidade reprodutiva e a toxicidade para o desenvolvimento foi avaliada por apenas um estudo em ratos tratados por via dérmica.

A eficácia do óleo de citronela e do óleo de andiroba foi menos estudada e ambos parecem ser menos eficazes que o DEET. Além disso, a duração do efeito repelente dos óleos de citronela e de andiroba é curta, exigindo aplicações mais frequentes.

Em síntese, o conjunto de estudos analisados nesta revisão não encontrou indícios de que o uso de repelentes de insetos durante a gravidez implique em riscos para o desenvolvimento do embrião/feto. É importante destacar, entretanto, que alguns dos repelentes analisados (PMD, óleo de citronela e óleo de andiroba) não foram adequadamente estudados quanto a segurança do uso na gravidez.

Algumas recomendações para prevenção de doenças transmitidas por mosquitos e uso seguro de repelentes são apresentadas no (Quadro 3).

REFERÊNCIAS

1. Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:752852. doi:10.1155/2013/752852
2. Kinney JS, Kumar ML. Should we expand the TORCH complex? A description of clinical and diagnostic aspects of selected old and new agents. *Clin Perinatol.* 1988;15(4):727-44.
3. Neu N, Duchon J, Zachariah P. TORCH infections. *Clin Perinatol.* 2015;42(1):77-103. doi:10.1016/j.clp.2014.11.001.
4. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, Fischer M, Ellington SR, Callaghan WM et al. Interim guidelines for pregnant women during a zikavirus outbreak - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(2):30-3. doi:10.15585/mmwr.mm6502e1
5. Uneke CJ. Impact of placental *Plasmodium falciparum* malaria on pregnancy and perinatal outcome in sub-Saharan Africa: I: introduction to placental malaria. *Yale J Biol Med.* 2007;80(2):39-50.
6. Uneke CJ. Impact of placental *Plasmodium falciparum* malaria on pregnancy and perinatal outcome in sub-Saharan Africa: II: effects of placental malaria on perinatal outcome; malaria and HIV. *Yale J Biol Med.* 2007;80(3):95-103.
7. Schantz-Dunn J, Nour NM. Malaria and pregnancy: a global health perspective. *Rev Obstet Gynecol.* 2009;2(3):186-92.
8. World Health Organization. Malaria in pregnant women. [acesso 4 fev 2016]. Disponível em: http://www.who.int/malaria/areas/high_risk_groups/pregnancy/en/
9. Centers for Disease Control and Prevention - CDC. Intermittent preventive treatment of malaria for pregnant women (IPTp). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2015 [acesso fev 2016]. Disponível em: http://www.cdc.gov/malaria/prevention/pregnant_women/iptp/
10. DeGennaro M. The mysterious multi-modal repellency of DEET. *Fly (Austin).* 2015;9(1):45-51. doi:10.1080/19336934.2015.1079360
11. Ambrose AN. Pharmacologic and toxicologic studies on N, N-diethyltoluamide. I. N, N-diethyl-m-toluamide. *Toxicology.* 1959;1(1):97-115.
12. United States Environmental Protection Agency. Reregistration eligibility decision (RED): DEET. Washington, DC; 1998 [acesso 5 fev 2016]. Disponível em: <http://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/0002red.pdf>
13. Wright DM, Hardin BD, Goad PW, Chrislip DW. Reproductive and developmental toxicity of N,N-diethyl-m-toluamide in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1992;19(1):33-42. doi:10.1016/0272-0590(92)90025-D
14. Schoenig GP, Neeper-Bradley TL, Fisher LC, Hartnagel RE Jr. Teratologic evaluations of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in rats and rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 1994;23(1):63-9. doi:10.1006/faat.1994.1079
15. Schaefer C, Peters PW. Intrauterine diethyltoluamide exposure and fetal outcome. *Reprod Toxicol.* 1992;6(2):175-6. doi:10.1016/0890-6238(92)90120-I
16. Wickerham EL, Lozoff B, Shao J, Kaciroti N, Xia Y, Meeker JD. Reduced birth weight in relation to pesticide mixtures detected in cord blood of full-term infants. *Environ Int.* 2012;47:80-5. doi:10.1016/j.envint.2012.06.007
17. Barr DB, Ananth CV, Yan X, Lashley S, Smulian JC, Ledoux TA et al. Pesticide concentrations in maternal and umbilical cord sera and their relation to birth outcomes in a population of pregnant women and newborns in New Jersey. *Sci Total Environ.* 2010;408(4):790-5. doi:10.1016/j.scitotenv.2009.10.007



18. McGready R, Hamilton KA, Simpson JA, Cho T, Luxemburger C, Edwards R et al. Safety of the insect repellent N,N-diethyl-M-toluamide (DEET) in pregnancy. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65(4):285-9.
19. Antwi FB, Shama LM, Peterson RK. Risk assessments for the insect repellents DEET and picaridin. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008;51(1):31-6. doi: 10.1016/j.yrtph.2008.03.002
20. Wahle BS, Sangha GK, Lake SG, Sheets LP, Crutch C, Christenson WR. Chronic toxicity and carcinogenicity testing in the Sprague-Dawley rat of a prospective insect repellent (KBR 3023) using the dermal route of exposure. *Toxicology.* 1999;142(1):41-56. doi:10.1016/S0300-483X(99)00129-8
21. Astroff AB, Freshwater KJ, Young AD, Stuart BP, Sangha GK, Thyssen JH. The conduct of a two-generation reproductive toxicity study via dermal exposure in the Sprague-Dawley rat--a case study with KBR 3023 (a prospective insect repellent). *Reprod Toxicol.* 1999;13(3):223-32. doi:10.1016/S0890-6238(99)00008-8
22. Astroff AB, Young AD, Holzum B, Sangha GK, Thyssen JH. Conduct and interpretation of a dermal developmental toxicity study with KBR 3023 (a prospective insect repellent) in the Sprague-Dawley rat and Himalayan rabbit. *Teratology.* 2000; 61(3):222-30. doi:10.1002/(SICI)1096-9926(200003)61:3<222::AID-TERA10>3.0.CO;2-M
23. World Health Organization. Ethyl butylacetylaminopropionate also known as IR3535®. Geneva: World Health Organization; 2005 [acesso fev 2006]. (WHO specifications and evaluations for public health pesticides, evaluation report 667/2005). Disponível em: http://www.who.int/whopes/quality/en/IR3535_eval_april_2006.pdf
24. Cilek JE, Petersen JL, Hallmon CE. Comparative efficacy of IR3535 and deet as repellents against adult *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. *J Am Mosq Control Assoc.* 2004;20(3):299-304.
25. Thavara U, Tawatsin A, Chomposri J, Suwonkerd W, Chansang UR, Asavadachanukorn P. Laboratory and field evaluations of the insect repellent 3535 (ethyl butylacetylaminopropionate) and deet against mosquito vectors in Thailand. *J Am Mosq Control Assoc.* 2001;17(3):190-5.
26. Lupi E, Hatz C, Schlagenhauf P. The efficacy of repellents against *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* and *Ixodes* spp. - a literature review. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(6):374-411. doi:10.1016/j.tmaid.2013.10.005
27. Diaz JH. Chemical and plant-based insect repellents: efficacy, safety, and toxicity. *Wilderness Environ Med.* 2016. pii:S1080-6032(15)00434-2. doi:10.1016/j.wem.2015.11.007
28. Maia MF, Moore SJ. Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. *Malar J.* 2011;10 Suppl 1:S11. doi: 10.1186/1475-2875-10-S1-S11. doi:10.1186/1475-2875-10-S1-S11
29. Hill N, Lenglet A, Arnéz AM, Carneiro I. Plant based insect repellent and insecticide treated bed nets to protect against malaria in areas of early evening biting vectors: double blind randomised placebo controlled clinical trial in the Bolivian Amazon. *BMJ.* 2007;335(7628):1023. doi:10.1136/bmj.39356.574641.55
30. United States Environmental Protection Agency. *p*-Menthane-3,8-diol (011550) Biopesticide registration eligibility document. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency; 2000 [acesso fev 2016]. Disponível em: http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/related_PC-011550_1-May-00.pdf
31. Tawatsin A, Wratten SD, Scott RR, Thavara U, Techadamrongsin Y. Repellency of volatile oils from plants against three mosquito vectors. *J Vector Ecol.* 2001;26(1):76-82.
32. United States Environmental Protection Agency. Reregistration eligibility decision. Oil of Citronella. List C Case 3105. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency ;1997 [acesso fev 2016]. Disponível em: http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/reregistration/red_PC-021901_30-May-97
33. Costa-Silva JH, Lima CR, Silva EJ, Araújo AV, Fraga MC, Ribeiro E et al. Acute and subacute toxicity of the *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) seed oil. *J Ethnopharmacol.* 2008;116(3):495-500. doi:10.1016/j.jep.2007.12.016
34. Costa-Silva JH, Lyra MM, Lima CR, Arruda VM, Araújo AV, Ribeiro e Ribeiro A et al. A toxicological evaluation of the effect of *Carapa guianensis* Aublet on pregnancy in Wistar rats. *J Ethnopharmacol.* 2007;112(1):122-6. doi:10.1016/j.jep.2007.02.004
35. Miot HA, Batistella RF, Batista KA, Volpato DE, Augusto LS, Madeira NG et al. Comparative study of the topical effectiveness of the Andiroba oil (*Carapa guianensis*) and DEET 50% as repellent for *Aedes* sp. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2004;46(5):253-6. doi:10.1590/S0036-46652004000500004
36. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites. *Canada Communicable Disease Report.* 2012;38(ACS-3):1-18.



Esta publicação está sob a licença Creative Commons Atribuição 3.0 não Adaptada.

Para ver uma cópia desta licença, visite http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/deed.pt_BR.