

Como citar esse artigo:

Andrade, C.F.S., 2008. Repelentes de Mosquitos – Base Técnica para Avaliação. *Artigos Técnicos - UNICAMP, Inst. de Biologia, Dep. de Zoologia*, Campinas, 2008. Site Ecologia Aplicada, 9pp. Disponível em: http://www.ib.unicamp.br/profs/eco_aplicada/. Acesso em: (colocar a data)

REPELENTE DE MOSQUITOS Base Técnica para Avaliação

Prof. Carlos Fernando S. Andrade, PhD
Depto de Zoologia, IB – UNICAMP

1. Introdução.

O presente estudo apresenta o resultado de algumas pesquisas e estudos, no sentido de permitir um entendimento técnico sobre os repelentes de mosquitos. Será dada ênfase ao princípio ativo IR-3535 e ao DEET..

1.1. Conceitos Não Técnicos *versus* Conceitos Técnicos.

Em 1999 a conceituada revista **Saúde É Vital** (Editora Abril, Novembro de 1999), publicou um artigo sobre repelentes, com um teste sobre conhecimentos (abaixo).

<p>Teste seus conhecimentos</p> <p>É o fim das picadas?</p> <p>O clima esquentado e os insetos voltam a atacar. Responda se as frases abaixo são falsas ou verdadeiras e veja se está se defendendo deles da melhor maneira</p> 	<ol style="list-style-type: none">1 Passar lavanda ajuda a manter os bichos longe. []2 A ação de um bom repelente dura de quatro a seis horas. []3 Tomar suplementos de vitamina B12 ajuda. []4 Roupas escuras diminuem as chances de você ser picado. []5 Os melhores repelentes não deixam a pele ressecada. []
---	--

As perguntas do teste de conhecimento foram do tipo VERDADEIRO ou FALSO.

- 1- Passar lavanda ajuda a manter os bichos longe.
- 2- A ação de um bom repelente dura de quatro a seis horas.
- 3- Tomar suplementos de vitamina B12 ajuda.
- 4- Roupas escuras diminuem as chances de você ser picado.
- 5- Os melhores repelentes não deixam a pele melecada.

Ao final do artigo, a revista oferece as respostas do teste de conhecimento, mas leva a um conjunto de idéias mais populares do que técnicas, de forma que para todas as 5 perguntas, as repostas oferecidas como corretas, podem ser facilmente contestadas como erradas, com bases técnicas.

Respostas corretas (conforme apresentado pela revista 'Saúde É Vital').

RESPOSTAS: 1. Verdadeiro. O cheiro da lavanda é capaz de espantar alguns insetos. Só evite passar perfume para ir à praia porque, então, o sol pode causar irritações. 2. Falso. Esse é o período necessário para o produto deixar de funcionar completamente. Mas, desde a primeira hora de uso, sua ação pode ir diminuindo aos poucos. Por isso, por garantia, vale a pena repetir a dose a cada hora nos locais infestados de insetos. 3. Verdadeiro. Ela faz

o corpo exalar um odor que mantém a bicharrada distante. Mas não adianta engolir os suplementos no início das férias. Para que esse efeito ocorra, é preciso começar a tomá-los uns dez dias antes de ir para lugares com muitos insetos. 4. Verdadeiro. Os insetos são mais atraídos por cores claras. 5. Falso. Infelizmente, os melhores são aqueles que deixam o corpo besuntado. Os bichos literalmente escorregam e não conseguem atacar direito.

Discussão Técnica.

Comentários meus:

- 1- Não – FALSO. Pode até ser verdadeiro que lavandas 'espantam' 'alguns insetos', mas não são efetivos repelentes de 'mosquitos'. Não oferecem proteção efetiva nos testes. A resposta técnica é: FALSO. Lavandas não são repelentes de mosquitos. Lavandas são lavandas.
- 2- A resposta deveria ser VERDADEIRO. Os bons repelentes no mercado brasileiro permitem bons resultados para esse período de 4 a 6 horas. Existem vários protocolos para se testar repelentes de mosquitos sob condições de laboratório, e depende portanto do critério adotado. Para alguns protocolos, a repelência vai até que ocorra a primeira picada. E nesse caso, mesmo para ótimos repelentes, pode ocorrer uma picada após

meia hora, por exemplo. Outros protocolos avaliam comparativamente o número de picadas na pele tratada *versus* na pele não tratada, em termos percentuais. Assim, uma primeira picada poderia significar, por exemplo, 99% de eficiência (repelência), o que certamente não caracteriza o repelente como ruim. Não há um período exato após o qual o repelente passa de 'eficiente' a 'não eficiente'. A repelência vai diminuindo aos poucos. Inicialmente deve ser 100%, e cai com o passar do tempo. Deve-se assumir um valor arbitrário aceitável de picadas (ou desejável de repelência mínima) e assim pode-se definir um tempo após o qual decide-se que o repelente não é mais eficiente, ou que são necessárias novas aplicações.

- 3- A resposta deveria ser FALSO. De fato podemos exalar algum odor pela pele ao se tomar seguidamente vitamina B12 ou ao se ingerir alguns alimentos, como alho, por exemplo, mas não existe nenhuma comprovação de que isso traria benefícios como repelente de mosquitos. Os trabalhos a seguir atestam isso (Khan AA, Maibach HI, Strauss WG, Fenley WR. *Vitamin B1 is not a systemic mosquito repellent in man.* Trans St Johns Hosp Dermatol Soc 1969;55:99-102., Strauss WG, Maibach HI, Khan AA. *Drugs and disease as mosquito repellents in man.* Am. J. Trop. Med. Hyg. 1968;17:461-464. e ainda Drug Administration. *Drug products containing active ingredients offered over-the-counter (OTC) for oral use as insect repellents.* Fed. Regist. 1983; 48:26987-26987.
- 4- A resposta deveria ser FALSO. Borrachudos e mosquitos, como os *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* são seguramente mais atraídos pelas cores escuras e não as claras. Tanto é, que as armadilhas para coleta e monitoramento de mosquitos são sempre pretas. Mosquitos e borrachudos são atraídos aos humanos pela nossa silhueta e movimentos, pelo odor do gás carbônico (CO₂) da nossa respiração (boca e pele), e pelos odores da pele como do suor e ácido lático, entre outros fatores. As cores da roupa terão mínima influência.
- 5- A resposta deveria ser VERDADEIRO. Os melhores repelentes (como aqueles a base de IR-3535 e o DEET) são produtos desenvolvidos por químicos e profissionais em farmácia, e não são de forma alguma oleosos, de forma a deixar a pele 'melecada' ou o corpo 'besuntado'. São loções ou cremes prontamente absorvidos pela pele, e a repelência será garantida pelo ingrediente ativo neles contidos. Há aqui uma confusão com a ilusória eficiência de alguns repelentes domésticos ou artesanais, fabricados por

nano-empresas. São à base, por exemplo, de citronela ou andiroba em óleo de soja, ou na melhor das hipóteses parafina líquida (= nujol ou óleo mineral). De fato, por deixarem a pele oleosa, dificultam o pouso e a picada dos mosquitos e borrachudos. Mas pode-se também usar apenas o óleo. Tecnicamente falando, não são repelentes, são barreiras físicas. E certamente não podem ser tidos como ‘os melhores repelentes’.

A discussão acima serve para evidenciar que mesmo matérias em revistas dedicadas à saúde, apresentam conceitos (todos) errados sobre a questão dos repelentes de insetos, e que a orientação técnica é fundamental para o esclarecimento de tomadores de decisão.

2. Aspectos Gerais dos Repelentes

2.1. Grupo Químico

A relação entre a estrutura química e a poder repelente dos ingredientes ativos é ainda pouco explicada, existindo bons repelentes em classes de substâncias completamente diferentes. Pode-se no entanto assumir a seguinte hierarquia para a eficiência de repelentes, relativa aos seus grupos funcionais:

AMIDAS -> AMIDAS SECUNDÁRIAS E CÍCLICAS (IMIDAS) -> ÁLCOOIS -> FENÓIS

2.2. Pressão de Vapor

É um dos principais fatores relacionados ao poder repelente. Sabe-se que o ponto de ebulição das substâncias de forte poder repelente estão entre 100 e 300⁰C. Assim, embora existam repelentes que funcionam quando em contato com os mosquitos, a maioria é volátil e produzirá efeito repelente já a alguma distância, antes do mosquito pousar.

2.3. Modo de ação

Não há ainda estudos conclusivos sobre o exato mecanismo de ação de repelentes, mesmo considerando-se aqueles à base de DEET, a molécula mais amplamente utilizada, desde sua descoberta em 1954.

Inicialmente Davis e Sokolove (1976) indicaram que o DEET interferia com os receptores sensoriais das antenas dos , evitando que detectassem substâncias químicas emitidas pelos humanos e outros animais.

O elegante trabalho de Dogan e colaboradores (1999) por sua vez, mostrou que DEET na verdade é um atraente de mosquitos, quando ele é avaliado sozinho, sem o estímulo da pele humana, por exemplo. Os autores mostram também que o ácido láctico secretado pela nossa pele é um gatilho essencial para promover o pouso do mosquito e conseqüente picada. Eles presumem que o DEET inibe o ácido láctico já na nossa pele e assim suprime a atração. Portanto, DEET seria um inibidor de atração e não um repelente.

A proposta de Dogan et al (1999) já foi previamente elaborada. Estudando os receptores de odor das antenas dos mosquitos, Davis (1985) propõe o seguinte modelo, com 5 modos de ação, sendo o primeiro deles, o que corresponderia ao efeito do DEET.

1- Inibição Neural Seletiva -> É quando um repelente inibe a resposta de neurônios relacionados com a atração. Uma vez esses neurônios inibidos, não ocorre atração para a picada e o resultado, embora não sendo exatamente uma repelência, evita a picada.

2- Estímulo dose-dependente. Efeito Saturação/Reverso.-> É quando um estímulo neurológico fraco, que resulta em atração, pode ser mudado para produzir o inverso, uma repelência pelo estímulo neurológico forte. Nesse caso portanto, o repelente produz um estímulo que afasta o inseto, por estimular fortemente um receptor (que costuma levar à atração, quando fracamente estimulado).

3- Estímulo de Neurônios Inibitórios -> Ativação pelo repelente de um sistema receptor que inibe o comportamento da picada. Alguns receptores da antena, quando estimulados pelo repelente, levam o inseto a evitar e se afastar do animal de sangue quente.

4- Noticepção Direta -> Devido à ativação de receptores de dor. Esses receptores estimulados pelos repelentes registram a presença de substâncias prejudiciais e levam o inseto a se afastar.

5- Ativação Simultânea de Vários Sistemas Neurológicos - Sobrefluxo de Dados-> Os repelentes estimulam simultaneamente vários receptores associados a

comportamentos, e o estímulo de atração não pode ser claramente detectado e diferenciado dos outros estímulos sensoriais ativados.

Assim, pode-se dizer que:

Os repelentes conhecidos não possuem um mesmo modo de ação e pouco se sabe sobre como cada um atua nos insetos. Ainda, diferentes espécies de artrópodos picadores (mosquitos, borrachudos, mutucas, carrapatos, pulgas, etc) podem reagir diferentemente a um mesmo repelente. E mais, um mesmo repelente pode funcionar de uma forma quando em alta concentração e de outra conforme vai evaporando ou sendo metabolizado. E conforme sua concentração vai diminuindo da pele, esses mecanismos começam a falhar e as picadas então voltam a ocorrer.

3. Princípios Ativos

Os princípios ativos dos repelentes podem ser naturais ou sintéticos.

Entre os princípios naturais, pode-se citar os óleos essenciais de citronela, extratos de eucalipto, de neem e de andiroba, entre outros.

Os princípios ativos sintéticos surgiram desde antes da Segunda Guerra Mundial e milhares de moléculas foram avaliados. Estão hoje distribuídos nos grupos: DMP (dimetilftalato), EHD ou RUTGERS 612 (etilhexanodiol), IR3535, DEET, DEPA, indalona, MGK e também misturas destes.

O **DMP** foi um dos primeiros a ser desenvolvido, e usado desde a década de 20 contra moscas. As misturas M-250 (ou 6-2-2) era constituída de 6 partes de DMP + 2 partes de indalona + 2 partes de RUTGERS 612. A mistura M-2020 era composta de 4 partes de DMP + 3 partes de RUTGERS 612 + 3 partes de dimetil carbamato.

O **RUTGERS 612** foi utilizado depois de 1935, com grande eficiência quando impregnado em tecidos.

O **DEET** (N,N-dietilbenzamida ou N,N-diethyl-m-toluamide, N,N-diethyl-3-methylbenzamide) é um dos mais antigo, e mais usado repelente. E talvez ainda o mais eficiente. Foi avaliado pela primeira vez em 1944 (contra *Ae. aegypti*) e patentado pelo

exército americano em 1946. Depois de novos estudos em 1952, foi finalmente lançado no mercado em 1954 e passou a ser usado amplamente em 1957. Atualmente existem cerca de 140 produtos contendo DEET registrados na Agência de Proteção Ambiental americana, fabricados por 40 empresas.

Segundo ainda Davis (depois confirmado por Dogan et al., 1999), o DEET inibe os quimiorreceptores das antenas dos mosquitos, que são sensíveis ao ácido láctico exalado pela nossa pele e servem de atrativo para a picada, em um modelo Inibição Neural Seletiva. Existem produtos no mercado variando entre 8% e praticamente 100% de ingrediente ativo (ex. Maxi-Deet, Sawyer Products, EUA). A maior diferença vai ser no efeito residual que vão permitir.

O **IR3535** também tem forte efeito repelente e pode ser comercializado em baixas concentrações, como entre 4 a 6 % de ingrediente ativo. Os testes iniciais mostraram que na concentração de 20% essa molécula repele eficientemente *Aedes aegypti* e *Anopheles stephensi* por até 8 horas após a aplicação. É claro que a quantidade de repelente que é aplicada sobre a pele também tem alguma influência, e assim, o ideal é fazer uma boa cobertura. O que não significa aplicar várias vezes em seguida. Dr. Carnevale da Costa do Marfim, África, relata que foi feito um teste aplicando-se o IR3535 (17%) em três dosagens nas pernas de pessoas: 0,5 ml, 3 ml e 6 ml. O resultado foi que essas aplicações permitiram respectivamente 37 %, 86 % e 96 % de proteção para as picadas de mosquitos vetores de malária (*Anopheles*) até 9 horas após a aplicação. E ainda, a dosagem intermediária (3 ml por perna) permitiu 80% de proteção para as picadas dos agressivos mosquitos do gênero *Mansonia*.

NOVIDADES

Em maio desse ano (2008) o **jornal Folha de São Paulo** publicou notícia com o título '*Estudo nos EUA descobre nova família de repelentes*' (Ricardo Bonalume Neto). Ao que parece, poderia ser uma reprodução (sem verificação técnica) de matéria de Catharine Paddock para o Medical News Today (disponível em:

(<http://www.medicalnewstoday.com/articles/108844.php>).

A 'nova família' anunciada seria de 7 substâncias químicas do grupo **N-acilpiperidina**. Substância relacionada à das pimentas.

Parece interessante, uma vez que já foi relatado que macacos podem usar essas plantas para se proteger de mosquitos (Baker, 1996).

Catharina Paddock informa no seu artigo (e Boalume Neto reproduz ?) que os pesquisadores encontraram que a molécula avaliada ainda repelia mosquitos 40 ou 50 dias após o uso, tempo esse consideravelmente maior do que o DEET, que apenas dura 17,5 dias em média. E que um ou dois desses novos repelentes duraram até 73 dias (*sic*).

Não. Isso não é nada técnico.

Uma consulta ao ATSDR dos Estados Unidos (**Agency for Toxic Substances and Disease Registry**) permite acesso a um estudo sobre dados de toxicocinese e farmacocinese do DEET. Em resumo, estudos em humanos mostram que 5 a 17% de uma dose de DEET aplicada em humanos é absorvida pela pele e que em animais de laboratório essa quantidade pode ser entre 10 e 60%. Faltam dados em humanos sobre a distribuição no corpo do DEET que é absorvido. Em camundongos, a maior concentração vai ser no fígado, nas glândulas lacrimais e nos rins. Em humanos, estudos indicam ainda que a maioria do DEET aplicado pode ser recuperado lavando-se a pele e que entre 3,8 a 8,3% pode ser recuperado na urina. O metabolismo é rápido. E a maioria dos trabalhos relatam eficiências de 4, 6 ou mesmo 8 horas após a aplicação. E a propaganda dos produtos mais concentrados, menciona que vão proteger 'o dia todo'.

Então, ao que parece Catharina Paddock (reproduzida por Boalume Neto ?) teria confundido **HORAS** por **DIAS** ? Também não.

Não existem relatos de DEET atuando na pele por tanto tempo, como 17,5 horas.

Com uma leitura mais apurada no texto original de Alan R. Katritzky e colaboradores (2008) no PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences), percebe-se que as avaliações foram com extratos contendo substâncias químicas do grupo **N-acilpiperidina** **APLICADAS EM PEDAÇOS DE PANO** ! Os pesquisadores aplicaram as amostras em retalhos de 50 cm² que depois foram colocados sobre uma parte do braço

de dois voluntários. Parte essa na forma de uma janela (3x8cm), delimitada por luvas e mangas de proteção. Então esse fantástico efeito residual foi obtido em tecido tratado (musselina) e não em aplicações na pele. É uma pena que o Jornal Folha de São Paulo não explica isso (tampouco a matéria de Catharina Paddock). E ainda, é uma pena que o jornal reproduz uma foto (autor: PNAS) com duas mãos humanas. Uma estaria tratada pelo repelente (e sem mosquito algum) e a outra estaria sem o repelente, e cheia de mosquitos. A foto é chocante, mas os resultados da pesquisa ainda não são tão chocantes.

Que outras substâncias poderíamos aplicar em tecidos, e nos dariam muitos dias de proteção contra a picada de mosquitos? Os piretróides sintéticos por exemplo, certamente protegem por vários meses. E são usados, nas fardas do exército americano, por exemplo.

Referências Bibliográficas.

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2004.** DEET (N,N-Diethyl-meta-toluamide) Chemical Technical Summary for Public Health and Public Safety Professionals. Atlanta, Georgia December 6, 2004. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/consultations/deet/pharmacokinetics.html>
Acesso em 27/05/2008.
- Carnevale, P.** La protection du voyageur contre les piquûres d'arthropodes vecteurs. Institut Pierre Richet, B.P. 1500 Bouaké, Côte d'Ivoire. Manuscrit n°1977/SMV7. 3ème Journée biennale de Médecine des Voyages. Accepté le 21 octobre 1998.
- Davis E. E & Sokolove P.G.** Lactic acid-sensitive receptors on the antennae of the mosquito, *Aedes aegypti*. *J. Comp Physiol.* 1976;105:43-54.
- Davis E.E.** Insect repellents: concepts of their mode of action relative to potential sensory mechanisms in mosquitoes (Diptera: Culicidae). *J. Med Entomol.* 1985; 22:237-43.
- Schreck, C. E.** Techniques for the Evaluation of Insect Repellents: A Critical Review. Annual Review of Entomology, January 1977, Vol. 22, Pages 101-119
- Dogan, E.B., Aires, J. W. & P.A. Rossignol, 1999.** Behavioural mode of action of Deet: inhibition of acid latic attraction. *Medical and Veterinary Entomology* 13:97-100. Disponível em : <http://www.blackwell-synergy.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2915.1999.00145.x>
- Alan R. Katritzky, Z. Wang, S. Slavov, M. Tsikolia, D. Dobchev, N. G. Akhmedov, C. D. Hall, U. R. Bernier, G. G. Clar, and K. J. Linthicum.** Synthesis and bioassay of improved mosquito repellents predicted from chemical structure. Published online on May 27, 2008, 10.1073/pnas.0800571105. PNAS, May 27, 2008, vol. 105 (no. 21)7359-7364.
- Baker, M.,** Fur rubbing: use of medicinal plants by capuchin monkeys (*Cebus capucinus*), *Am J Primatol*, 38 1996.
- **Moore, S. J. & M. Debboun** (sem data) 1. History of Insect Repellents. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel St, London, WC1E 7HT Disponível em: <http://sjmoore.net/doc/Chapter1-Insect-Repellents-Principles,Methods,Uses.pdf>
Acesso em 28 maio 2008.