



Efficacy of topical permethrin as repellent against *Aedes aegypti*'s bites

Hélio Amante Miot¹, Daniela Pinho Ferreira², Fabiana Guandalini Mendes¹, Flávia Roberta Hernandez Carrenho², Isabela de Oliveira Amui², Carlos Augusto Sá Carneiro², Newton Goulart Madeira³

Dermatology Online Journal 14 (7): 1

1. Department of Dermatology, São Paulo State University - Unesp., Botucatu, São Paulo State, Brazil. heliomiot@fmb.com.br
2. São Paulo State University - Unesp., Botucatu, São Paulo State, Brazil
3. Department of Parasitology, São Paulo State University - Unesp., Botucatu, São Paulo State, Brazil

Abstract

Mosquitoes are the most important vectors of infectious diseases and their bites are related to several adverse skin reactions. Permethrin impregnated clothes are an efficient strategy against arthropods' bites; however, its topical efficacy as a repellent has not been well established. We studied the response to permethrin lotion 5 percent and N,N-Diethyl-meta-toluamide (DEET) spray 50 percent applied to the unprotected forearms of 10 volunteers. Each arm was exposed to 20 female mosquitoes of *Aedes aegypti*. We performed 71 bilateral comparative measurements evaluating the timing for the first bites. The average times for the arm without the product, with permethrin 5 percent, and with DEET 50 percent were: 7.9 seconds, 336.2 seconds and 7512.1 seconds. The results showed a significant difference between repellency times between either product and unprotected controls. In addition, there was a significant difference in time to first bite between permethrin and DEET treated arms ($p < 0.01$). Permethrin affords some repellent activity against *Aedes aegypti* bites in this experimental setting. However, permethrin's profile of repellency was significantly inferior to that of DEET.

INTRODUÇÃO

Mosquitos são os mais importantes vetores de doenças infecciosas no mundo, sendo suas picadas também relacionadas a diversas dermatoses inflamatórias. A combinação da aplicação tópica do DEET (N,N-diethyl-M-toluamide) e a impregnação das roupas por permetrina compreende a forma mais recomendada de repelência de mosquitos em adultos [1].

Aedes aegypti é um culicídeo vetor da dengue e da febre amarela, doenças relacionadas a milhares de vítimas, principalmente em países subdesenvolvidos [2, 3].

Permetrina é impregnada rotineiramente em uniformes de combate das forças armadas, sabonetes e mosquiteiros para uso em áreas endêmicas de malária e dengue, com efetividade já demonstrada na redução das picadas [4]. É empregado topicamente, sobre a pele e nos cabelos como parasiticida contra artrópodes na escabiose, pediculose (do couro cabeludo, corpo e genital), acariases zoonóticas, assim como repelente de carrapatos, percevejos e pulgas [4, 5, 6, 7].

Permetrina pertence à classe dos piretróides que são inseticidas sintéticos derivados da flor do crisântemo, e conhecidos dos dermatologistas há décadas no tratamento de infestações cutâneas, com bom perfil de segurança, prescritos inclusive para grávidas e crianças maiores que dois anos de idade, como creme, loção e xampus. Diversos piretróides são impregnados nos pêlos de cães para afastar vetores de doenças como pulgas, carrapatos, mosquitos e ácaros [8, 9]. O efeito inseticida da permetrina é responsável pela proteção em pelagens de animais e nas roupas. Entretanto, a efetividade da permetrina aplicada topicamente sobre a pele como repelente de mosquitos não está bem elucidada em humanos.

MÉTODOS

Foi desenvolvido um estudo experimental incluindo dez voluntários adultos saudáveis que submeteram seus antebraços sem proteção, como controle negativo, ou coberto com loção de permetrina (Nedax plus™, Stiefel Co.) ou spray de DEET 50% (Exposis™, Osler Co.) como controle positivo, a 20 fêmeas saudáveis de isogênicas de *Aedes aegypti* (cepa Rockefeller) confinadas em criadouros de plástico [10]. Foram controlados temperatura, umidade, iluminação e regime alimentar dos mosquitos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da FMB-UNESP.

Os autores mediram o tempo desde a introdução dos antebraços nos criadouros até a primeira picada ou pouso com duração de mais que 10 segundos. O experimento era interrompido se não houvesse pouso por mais que 9000 segundos, e os animais, substituídos em caso de morte ou efeito "knockdown" (queda do mosquito após o pouso).

Foram realizados 71 experimentos comparativos bilaterais. Dados foram analisados pelo software Bioestat 3.0, comparados pelo teste de Wilcoxon e foram considerados significativos valores de p menores que 5%.

RESULTADOS

Os experimentos foram desenvolvidos sem intercorrências, porém, um dos voluntários desenvolveu leve irritação 90 minutos após a aplicação de permetrina no antebraço.

Os tempos médios (\pm desvio-padrão) dos antebraços sem produto, com loção de permetrina 5% e DEET 50% foram: 7.9s ($\pm 8.5s$), 336.2s ($\pm 539.4s$) and 7512.1s ($\pm 1703.2s$) (Figura 1). Os resultados demonstraram diferença significativa entre os tempos de repelência da permetrina tanto contra a

ausência de produto e quanto contra DEET ($p < 0.01$).

O fenômeno de "knockdown" e efeito inseticida da permetrina foram observados em alguns dos experimentos, já que alguns mosquitos morreram após a experiência. Esses efeitos foram também observados, em menor proporção, nos grupos de mosquitos expostos ao DEET 50%. Foi ainda constatada alta variação interpessoal no perfil de tempos de repelência, tanto nos braços sem os produtos, quanto com os testes.

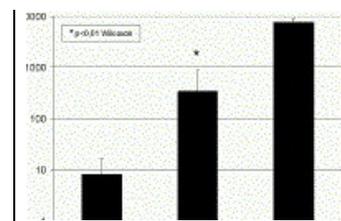


Figure 1

Figura 1. Tempos médios de repelência (±dp) em segundos para os experimentos

DISCUSSÃO

Há grande variabilidade interpessoal na atratividade de mosquitos, sendo apenas o adequado controle ambiental e o uso de repelentes individuais as estratégias largamente indicadas na prevenção de suas picadas e das doenças a elas relacionadas [1]. Experimentos comparativos que empregam amostras repetidas e grande número de voluntários permitem estimar os efeitos de repelência de diferentes produtos [10].

O emprego do DEET tópico como repelente está associado à freqüente irritação cutânea, odor desagradável e risco de neurotoxicidade frente a aplicações repetidas. O uso abaixo dos dez anos de idade só é aprovado para concentrações menores que 30%, prejudicando sua performance. A pesquisa de repelentes botânicos, ou de associações menos tóxicas são desejáveis, mas precisam garantir repelências mínimas para sugerir o uso em massa, principalmente em situações de epidemias [1].

Este estudo sugere a eficácia da loção de permetrina tópica na repelência contra picadas de *Aedes aegypti*, apesar do desempenho significativamente inferior ao DEET. Os tempos prolongados evitando as picadas sem a observação do efeito "knockdown" após pousos prolongados, sugerem que haja alguma propriedade repelente da permetrina, além da ação inseticida, fato contestado por alguns pesquisadores [4, 5, 6].

Permetrina é um composto de baixo custo e boa tolerabilidade tópica, apresenta uma absorção cutânea mínima (<2%) e eliminação em poucos dias. Mas, apesar da segurança em gestantes (categoria B) e crianças de mais de dois meses de idade no tratamento da escabiose, diversos efeitos adversos, incluindo neurotoxicidade, foram relatados pelo uso tópico recorrente ou como inseticida de lavouras, além de seu uso repetitivo estar associado ao desenvolvimento de resistência terapêutica em pediculose do couro cabeludo [11]. Mesmo quando considerado o *Aedes aegypti*, foi descrita maior resistência aos inseticidas organofosforados em áreas agrícolas do Brasil que utilizavam esse produto [12].

DEET tem atividade repelente por inibir os receptores de lactato dos *Aedes aegypti*, fundamentais na orientação dos mosquitos rumo aos mamíferos. Permetrina, por outro lado, é um conhecido inseticida que intoxica o sistema nervoso dos insetos. Se seu efeito repelente depende da ação neurotóxica, é tema que precisa ser melhor elucidado [1].

Considerando-se as potenciais toxicidades e impactos ambientais do uso abusivo da permetrina tópica, a necessidade de estudar suas ações em diferentes espécies de mosquitos, e a determinação das melhores concentrações e veículos, o uso irrestrito da permetrina tópica deve ser desaconselhado como ação de massa em epidemias. Some-se a isso o perfil de repelência em circunstâncias laboratoriais significativamente inferior ao DEET. Dessa forma, esses resultados devem ser interpretados com cautela e confirmados em posteriores experimentos toxicológicos e de campo comparando diferentes formulações da permetrina, como sabonete, loção, spray, em diferentes concentrações.

CONCLUSÃO

Loção de permetrina 5% aplicado sobre a pele revelou moderada atividade como repelente de picadas de *Aedes aegypti*, entretanto, com um perfil de repelência significativamente inferior ao DEET 50%.

References

1. Fradin MS. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. *Ann Intern Med* 1998; 128: 931-40. **PubMed**
2. Chastel C. [Reflection on 2 current viral diseases: yellow fever and dengue]. *Ann Biol Clin (Paris)* 1997; 55: 415-24. **PubMed**
3. Ridel GM, Luis IR, Teja J. [Emerging and reemerging diseases: a health problem in the Americas]. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 15: 285-7. **PubMed**
4. Deparis X, Frere B, Lamizana M et al. Efficacy of permethrin-treated uniforms in combination with DEET topical repellent for protection of French military troops in Cote d'Ivoire. *J Med Entomol* 2004; 41: 914-21. **PubMed**
5. Young GD, Evans S. Safety and efficacy of DEET and permethrin in the prevention of arthropod attack. *Mil Med* 1998; 163: 324-30. **PubMed**
6. Elgart ML. Medical pearl: permethrin can prevent arthropod bites and stings. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 289. **PubMed**
7. Alexander B, Cadena H, Usma MC et al. Laboratory and field evaluations of a repellent soap containing diethyl toluamide (DEET) and permethrin against phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) in Valle del Cauca, Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52: 169-73. **PubMed**
8. Taplin D, Meinking TL. Pyrethrins and pyrethroids in dermatology. *Arch Dermatol* 1990; 126: 213-21. **PubMed**
9. Molina R, Miro G, Galvez R et al. Evaluation of a spray of permethrin and pyriproxyfen for the protection of dogs against *Phlebotomus perniciosus*. *Vet Rec* 2006; 159: 206-9. **PubMed**

10. Miot HA, Batistella RF, Batista Kde A et al. Comparative study of the topical effectiveness of the Andiroba oil (*Carapa guianensis*) and DEET 50% as repellent for *Aedes* sp. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2004; 46: 253-6. **PubMed**
11. Soderlund DM, Clark JM, Sheets LP et al. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. *Toxicology* 2002; 171: 3-59. **PubMed**
12. Macoris Mde L, Andrighetti MT, Otrera VC et al. Association of insecticide use and alteration on *Aedes aegypti* susceptibility status. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102: 895-900. **PubMed**