



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE BIOCÊNCIAS**  
**LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE**

**MARINA FALCÃO DE SOUZA CARTAXO**

**GESTANTES E O USO DE REPELENTES TÓPICOS E OUTRAS MEDIDAS DE  
PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS DURANTE A EPIDEMIA DE ZIKA EM  
PERNAMBUCO, BRASIL**

Recife

2018

MARINA FALCÃO DE SOUZA CARTAXO

**GESTANTES E O USO DE REPELENTES TÓPICOS E OUTRAS MEDIDAS DE  
PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS DURANTE A EPIDEMIA DE ZIKA EM  
PERNAMBUCO, BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Centro de Biociências da Universidade Federal Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Biologia Aplicada à Saúde.

**Área de concentração:** Biologia Aplicada à Saúde

**Orientador:** Prof<sup>o</sup>. Dr. Luiz Carlos Alves

**Coorientadores:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Juliana Araújo de Carvalho Schettini

Prof<sup>o</sup>. Dr. Eduardo Isidoro Carneiro Beltrão

Recife

2018

Catálogo na fonte:  
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Cartaxo, Marina Falcão de Souza

Gestantes e o uso de repelentes tópicos e outras medidas de proteção contra mosquitos durante a epidemia de Zika em Pernambuco, Brasil / Marina Falcão de Souza Cartaxo - 2018.

188 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Luiz Carlos Alves

Coorientadores: Juliana Araújo de Carvalho Schettini

Eduardo Isidoro Carneiro Beltrão

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. Recife, 2018.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Arboviroses 2. Repelentes de insetos 3. Gestantes  
I. Alves, Luiz Carlos (orient.) II. Schettini, Juliana Araújo de Carvalho (coorient.) III. Beltrão, Eduardo Isidoro Carneiro (coorient.) IV. Título

614.0981

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2019-300

MARINA FALCÃO DE SOUZA CARTAXO

**GESTANTES E O USO DE REPELENTE TÓPICOS E OUTRAS MEDIDAS DE  
PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS DURANTE A EPIDEMIA DE ZIKA EM  
PERNAMBUCO, BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, do Centro de Biociências da Universidade Federal Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de doutor em Biologia Aplicada à Saúde.

Aprovada em: 19/12/2018.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>o</sup>. Dr. Luiz Carlos Alves (Orientador – Examinador Interno)  
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

---

Dr<sup>a</sup>. Ana Paula Sampaio Feitosa (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

---

Dr<sup>a</sup>. Cristine Vieira do Bonfim (Examinador Externo)  
Fundação Joaquim Nabuco (FUNDAJ)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Alice Varjal de Melo Santos (Examinador Externo)  
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Solange Laurentino dos Santos (Examinador Externo)  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Dedico este trabalho a todas as gestantes participantes deste estudo, a todas aquelas mulheres que vivenciam a gravidez em áreas com circulação do vírus Zika e ao meu filho, nascido no início da epidemia pernambucana de vírus Zika em 2015.

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Luiz Carlos Alves pela orientação, confiança, apoio e por ter aceitado o desafio de desenvolver este projeto.

À Dr<sup>a</sup>. Juliana Schettini pela orientação, apoio, incentivo e dedicação que foram fundamentais para a realização e conclusão deste trabalho.

Aos alunos Jaiurte Martins e Sophia Dantas pela dedicação e comprometimento com a realização deste trabalho.

À Professora Albanita de Ceballos pela confiança, disponibilidade e dedicação, que auxiliaram bastante na execução das análises epidemiológicas.

Aos Professores Eduardo Beltrão e José Luiz de Lima Filho e ao Dr. Fábio Brayner e à Dr<sup>a</sup>. Sandra Mattos pelas contribuições para a realização deste projeto.

À Dr<sup>a</sup>. Dirce Pereira (Chefe do Ambulatório de Pré-Natal do Hospital das Clínicas/UFPE), à Dr<sup>a</sup>. Adriana Maciel (Diretora da Policlínica e Maternidade Professor Barros Lima), ao Dr. Etevaldo Leite (Proprietário da Clínica Mulher Imagem), à Dr<sup>a</sup>. Juliana Schettini (Proprietária da Clínica Ginomater) e à Dr<sup>a</sup>. Sandra Mattos (Diretora da Unidade de Cardiologia e Medicina Fetal/ Real Hospital Português do Recife) por terem autorizado a realização do estudo com as pacientes em cada uma das respectivas clínicas de acompanhamento obstétrico.

Aos funcionários e servidores das cinco unidades de saúde incluídas neste estudo pela receptividade em nos receber e pela colaboração no contato com as gestantes.

A todas as gestantes participantes incluídas neste trabalho cujas informações puderam contribuir para compreender melhor a situação relativa à utilização de medidas de proteção individual em um contexto de epidemia do vírus Zika, a fim de mostrar algumas lacunas que precisam ser solucionadas para ajudar numa maior eficiência de proteção contra mosquitos e uma maior segurança na utilização destes métodos.

Ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami/UFPE e ao Instituto de Pesquisas Aggeu Magalhães/FIOCRUZ pelas infra-estruturas cedidas que auxiliaram na execução deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da UFPE pelo apoio financeiro para o custeio das despesas com a revisão do inglês do nosso primeiro artigo já publicado.

À amiga e companheira de laboratório Carmelita de Lima Cavalcanti por ter "segurado a onda" no Laboratório de Patologia do Lika/ UFPE para que este trabalho pudesse ser finalizado.

À amiga Fátima Diniz pelos conselhos e diversas sessões de acupuntura.

A todos os meus amigos técnicos e professores do Lika/UFPE e aos integrantes dos grupos de pesquisas LBCM (Laboratório de Biologia Celular e Molecular/UFPE/FIOCRUZ) e BMC (Biomarcadores do Câncer/UFPE) pelos ensinamentos e pela boa convivência ao longo dos anos.

Ao meu filho Vitor por ser o combustível da minha vida e a principal razão da minha felicidade.

Ao meu esposo Américo pelo amor, apoio, companheirismo e incentivo que foram fundamentais para a conclusão deste trabalho, além da convivência maravilhosa ao longo destes anos.

À minha mãe (Aucélia), ao meu pai (Mauro) e aos meus avós (Adinha *in memorian* e Zito *in memorian*) por serem as bases e os pilares da minha formação como ser humano, por terem me proporcionado uma vida maravilhosa e plena, e pelo papel fundamental que continuam tendo na minha vida.

Aos meus irmãos (Bruno e Nara), tios (Alexandre, Denise, Eduardo, Fátima e Erlanda) e primos (Ada Cecília, Lívia, Rafael, Naná, Cacá e Dudu), cunhados (Rafaella, Leonardo, Rodrigo e Mariângela) e sobrinhos (Carlinhos e Malu) pelo apoio e boa convivência.

Ao meu sogro (Manoel) e minha sogra (Tânia) por terem sido tão disponíveis e presentes na vida de Vitor.

A minhas amigas-irmãs (Anita, Janine Guerra, Janine Farias e Renata) pelo companheirismo e pelas nossas risadas.

A Sandra Lordsleem pelas nossas várias conversas e pelo incentivo.

A todos que não foram mencionados acima, mas contribuíram de maneira direta ou indireta para a realização e conclusão deste trabalho.

Art. 3º Constituem objetivos fundamentais da República Federativa do Brasil: III - erradicar a pobreza e a marginalização e reduzir as desigualdades sociais e regionais (BRASIL, 1988).

## RESUMO

O uso de repelentes tópicos e de outras medidas de proteção contra mosquitos na gravidez foi fortemente recomendado após a descoberta do envolvimento do vírus Zika (ZIKV) com certas malformações congênitas. Nesse contexto, o estado de Pernambuco teve um papel fundamental pois foi o epicentro dos principais estudos que sugeriram a teratogenicidade do ZIKV e um dos mais afetados na epidemia brasileira de 2015-2016. Assim, este trabalho visou analisar a utilização de repelentes em gestantes e outras medidas de proteção durante epidemia pernambucana de ZIKV, sendo as participantes comparadas pelas unidades de saúde em que eram acompanhadas, se pertencentes ao sistema público ou privado. Este consistiu de três abordagens epidemiológicas: I) estudo descritivo sobre as medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez; II) estudo analítico transversal cujo desfecho foi a utilização de repelentes por gestantes; e III) estudo descritivo sobre as condições de uso de repelentes na gravidez. Os dados foram coletados através da entrevista de 539 voluntárias atendidas para consulta obstétrica ou realização de exames, entre julho-dezembro/2016, em cinco unidades de saúde selecionadas em Recife/PE. A utilização das medidas de proteção na gestação foi uma prática comum às participantes durante a epidemia de ZIKV, entretanto, nem todos os métodos adotados eram eficientes ou seguros. As entrevistadas no SUS foram as mais vulneráveis aos mosquitos por residirem em ambientes cujas condições favoreciam a manutenção destes insetos e por terem utilizado uma menor quantidade de métodos de proteção e uma maior porcentagem de medidas pouco eficientes ou danosas à saúde. Tais constatações contribuem para alertar aos profissionais de saúde prenatalistas e às equipes do Programa de Saúde da Família sobre a importância da transmissão de informação direcionadas às gestantes de baixa renda. Isso poderá ajudá-las a escolher medidas de proteção mais eficientes, seguras e apropriadas que se adequem às suas possibilidades financeiras. Adicionalmente, a utilização de repelentes pelas participantes dependeu de questões socioeconômicas (sendo associada às gestantes com melhores níveis econômicos e maiores escolaridades). Já os ambientes das residências e circunvizinhanças propícios aos mosquitos não pareceram influenciar o uso destes químicos (os repelentes foram associados às grávidas com domicílios menos favoráveis aos insetos e não houve associação às características peridomiciliares). Assim, a ampla divulgação pública sobre a importância da adoção de repelentes durante a epidemia pernambucana não foi capaz de alcançar de maneira a sensibilizar, convencer ou ser viável às gestantes mais vulneráveis entrevistadas. Neste sentido são necessárias políticas públicas direcionadas a ações coletivas e intervenções voltadas às questões de saúde, educação e saneamento dos grupos sociais mais

carentes e sua corresponsabilidade, em detrimento de transferir para a população a obrigação de reduzir a exposição a mosquitos através de atitudes individuais. Em relação às condições de uso de repelentes na gravidez, verificamos ainda que em quase todas as situações as participantes do SUS utilizaram tais produtos de maneira menos segura ou que proporcionasse uma menor eficiência dos compostos ativos. Isso também alerta para a demanda por orientações mais detalhadas e precisas por parte dos profissionais prenatalistas que acompanham as gestantes.

**Palavras chave:** Arboviroses. Mordidas e picadas de insetos. Repelentes de insetos. Mosquitos. Gestantes. Prevenção & controle. Vírus Zika.

## ABSTRACT

Topical repellent usage and other protective measures against mosquitoes during pregnancy were strongly recommended following the discovery of Zika virus (ZIKV) involvement with certain congenital malformations. In this context, Pernambuco state played a key role because it was the epicentre for the main studies suggesting ZIKV teratogenicity and one of Brazil's most affected states during the 2015-2016s epidemic. Thus, this study aimed to assess the use of repellents by pregnant women and other protective measures during the ZIKV epidemic in Pernambuco. The participants were compared by the health units in which they performed prenatal care, being part of public (SUS) or private health systems. It had three epidemiological approaches: I) a descriptive study on protection measures against mosquitoes used in pregnancy; II) an analytical cross-sectional study whose outcome was the use of repellents by pregnant women; and III) a descriptive study on the conditions of repellents use in pregnancy. Data were collected by interviewing 539 volunteers attended for obstetric follow up or exams, between July-December/2016, in five selected health units in Recife/PE. Protective measures usage during pregnancy was a common practice for participants during the ZIKV epidemic, however, not all methods adopted were efficient or safe. SUS's interviewees were the most vulnerable to mosquitoes since they lived in environments whose conditions favoured these insect's maintenance and they used fewer protection methods and a higher percentage of inefficient or health harmful measures. These findings contributed to alert prenatal health professionals and Family Health Program teams about the importance of information transmission directed to low-income pregnant women. This can help them to choose more efficient, safe and appropriate protection measures which suit their financial reality. Additionally, the use of repellents by the participants depended on socioeconomic issues (product use was associated with pregnant women with better economic levels and higher education). However, mosquito-friendly houses and surrounding environments did not appear to influence the use of these chemicals, since repellents were associated with pregnant women who lived in households less favorable to the insects and there was no association with peridomicile characteristics. Thus, we conclude that the broad public disclosure regarding the importance of using repellents during the ZIKV epidemic in Pernambuco did not reach these women in a manner that sensitized, convinced them or be feasible for the most vulnerable pregnant women interviewed in this study. In this sense, our findings are an alert to public managers and health authorities regarding the necessity of prioritising collective actions and interventions directed at health, education, and sanitation problems experienced by the most

deprived social groups, combined with their co-responsibility, rather than transferring to the population the obligation to reduce exposure to mosquitoes through individual attitudes. Regarding the conditions of repellents use in pregnancy, we found that in almost all situations the SUS's participants used these products less safely or in a manner that decreased active compounds efficiency. This also points to the demand for more detailed and accurate guidance by prenatal professionals who follow up pregnant women.

**Key-words:** Arboviruses. Insect bites and stings. Insect repellents. Mosquitoes. Pregnant women. Prevention & control. Zika virus.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Esquema representativo do ciclo biológico do mosquito <i>Aedes aegypti</i> (A), mostrando os quatro estágios distintamente (B- ovo; C- larva; D- pupa; e E- fêmea adulta realizando a hematofagia). .....	40
<b>Figura 2</b> - Divisão esquemática das etapas do estudo. ....	56
<b>Figura 3</b> - Fluxograma de captação das gestantes. ....	59
<b>Figura 4</b> - Porcentagem (%) de gestantes que utilizavam cada um dos tipos de medidas de proteção contra mosquitos durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016. ....	75
<b>Figura 5</b> - Número de aplicações de repelentes tópicos por dia de uso habitual realizados pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	86
<b>Figura 6</b> - Número de aplicações de repelentes tópicos à base de DEET, icaridina, IR3535 e citronela por dia de uso habitual realizados pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	87
<b>Figura 7</b> - Tempo de reaplicação de repelentes tópicos por dia de uso habitual realizados pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	88
<b>Figura 8</b> - Tempo de reações de repelentes tópicos à base de DEET, icaridina, IR3535 e citronela por dia de uso habitual realizados pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	89

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Variáveis investigadas no estudo I – descritivo (medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez) .....	61
<b>Quadro 2</b> - Variáveis investigadas no estudo II – analítico transversal (fatores associados ao uso de repelentes na gravidez) .....	62
<b>Quadro 3</b> - Variáveis investigadas no estudo III – descritivo (condições de uso de repelentes na gravidez) .....	63

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Características biológicas, obstétricas e socioeconômicas das gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....71
- Tabela 2** - Características dos domicílios das gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....73
- Tabela 3** - Características dos peridomicílios das gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....74
- Tabela 4** - Medidas de proteção contra mosquitos adotadas pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....76
- Tabela 5** - Associação entre o uso de repelentes tópicos na gestação e as características (biológicas, obstétricas e socioeconômicas) das gestantes durante a epidemia de Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016. ....77
- Tabela 6** - Associação entre o uso de repelentes tópicos na gestação e as características do ambiente das residências (domicílio e peridomicílio) das gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016. ....78
- Tabela 7** - Justificativas das gestantes para considerar importante (ou não) o uso de repelentes tópicos na gravidez durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) no ano de 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....79
- Tabela 8** - Justificativas das gestantes para a utilização (ou não) de repelentes tópicos na gravidez durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) no ano de 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....80
- Tabela 9** - Características biológicas, obstétricas e socioeconômicas das gestantes usuárias de repelentes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....82

<b>Tabela 10</b> - Características dos domicílios das gestantes usuárias de repelentes tópicos durante a epidemia de Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	84
<b>Tabela 11</b> - Características dos peridomicílios das gestantes usuárias de repelentes tópicos durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	85
<b>Tabela 12</b> - Perfil de utilização de repelentes tópicos pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	91
<b>Tabela 13</b> - Tipos de cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos adversos dos repelentes tópicos nas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	93
<b>Tabela 14</b> - Tipos de cosméticos usados concomitantemente com o repelente tópico, na mesma região corporal, pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	94
<b>Tabela 15</b> - Efeitos adversos ao uso de repelentes tópicos nas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	94
<b>Tabela 16</b> - Fontes determinantes para a escolha dos repelentes tópicos pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	95
<b>Tabela 17</b> - Orientações sobre o uso de repelentes tópicos às gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas. ....	96

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
cm	Centímetros
DEET	Dietiltoluamida; N,N-dietil-meta-toluamida; N-dietil-3-metilbenzamida
DEPA	N, N-dietilfenilacetamida
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
IC	Intervalo de confiança
IR3535	Butilacetilaminopropionato; etil-3 [acetil(butil)amino] propanoato; EBAAP
KBR3023	Icaridina; picaridina; 1-piperidina carboxilato 2-(2-hidroxi-1-metilpropil)éster
n	frequência absoluta; número total
OMC	Octinoxato; metoxicinamato de octila
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PE	Pernambuco
PMD	P-mentano-3,8-diol
RG	Registro geral
RMR	Região Metropolitana de Recife
RP	Razão de prevalência
SCZ	Síndrome congênita de Zika
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
ZIKV	Vírus Zika

## LISTA DE SÍMBOLOS

CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono; gás carbônico
R\$	Reais
$x^2$	Qui-quadrado
%	Frequência relativa; porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>22</b>
1.1	JUSTIFICATIVA.....	25
1.2	OBJETIVOS.....	26
<b>1.2.1</b>	<b>Objetivo geral.....</b>	<b>26</b>
<b>1.2.2</b>	<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>26</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>28</b>
2.1	HISTÓRIA, DISSEMINAÇÃO MUNDIAL E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO VÍRUS ZIKA.....	28
2.2	INCIDÊNCIA DA ARBOVIROSE ZIKA E DA SÍNDROME CONGÊNITA DE ZIKA NO BRASIL .....	34
2.3	DESCRIÇÃO DA ARBOVIROSE ZIKA.....	36
<b>2.3.1</b>	<b>Sinais e sintomas .....</b>	<b>36</b>
<b>2.3.2</b>	<b>Principais complicações.....</b>	<b>37</b>
<b>2.3.3</b>	<b>Formas de transmissão .....</b>	<b>38</b>
2.4	MOSQUITOS VETORES DO VÍRUS ZIKA NO BRASIL.....	38
<b>2.4.1</b>	<b>Distribuição geográfica das espécies <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i> .....</b>	<b>39</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Biologia e comportamento das espécies <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i> .....</b>	<b>39</b>
<b>2.4.3</b>	<b>Tipos de criadouros e ambientes favoráveis às espécies <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i>.....</b>	<b>43</b>
<b>2.4.4</b>	<b>Importância médica das espécies <i>Aedes aegypti</i> e <i>Aedes albopictus</i> .....</b>	<b>44</b>
2.5	MEDIDAS DE PROTEÇÃO PESSOAL CONTRA MOSQUITOS VETORES .....	45
2.6	DEFINIÇÃO SOBRE REPELENTE TÓPICOS E TIPOS DE COMPOSTOS ATIVOS .....	47
2.7	FATORES DE INTERFERÊNCIA NA EFICÁCIA DOS REPELENTE TÓPICOS .....	51
2.8	RECOMENDAÇÕES GERAIS DE USO DOS REPELENTE TÓPICOS .....	51
2.9	SEGURANÇA E TOXICIDADE DOS REPELENTE TÓPICOS.....	53
<b>3</b>	<b>PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS .....</b>	<b>56</b>
3.1	CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO .....	56
3.2	PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO .....	56
3.3	AMOSTRAGEM .....	57
<b>3.3.1</b>	<b>Procedimento de amostragem e tamanho amostral .....</b>	<b>57</b>
<b>3.3.2</b>	<b>Critérios de elegibilidade.....</b>	<b>58</b>
<b>3.3.3</b>	<b>Procedimentos para captação das participantes .....</b>	<b>58</b>
3.4	COLETA DE DADOS .....	59
<b>3.4.1</b>	<b>Instrumento de coleta dos dados.....</b>	<b>59</b>
<b>3.4.2</b>	<b>Procedimento para coleta dos dados .....</b>	<b>60</b>
3.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO I - DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ).....	60
3.6	VARIÁVEIS DO ESTUDO II - ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ) .....	62

3.7	VARIÁVEIS DO ESTUDO III - DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ).....	63
3.8	INCLUSÃO DAS INFORMAÇÕES EM BANCO DE DADOS E TRATAMENTO DOS DADOS .....	64
3.9	ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	65
3.10	ASPECTOS ÉTICOS .....	66
<b>3.10.1</b>	<b>Consentimento das gestantes para o estudo.....</b>	<b>66</b>
<b>3.10.2</b>	<b>Riscos e benefícios .....</b>	<b>67</b>
3.11	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS .....	67
<b>3.11.1</b>	<b>Estudo I – descritivo (medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez) .....</b>	<b>67</b>
<b>3.11.2</b>	<b>Estudo II – analítico transversal (fatores associados ao uso de repelentes na gravidez) .....</b>	<b>68</b>
<b>3.11.3</b>	<b>Estudo III – descritivo (condições de uso de repelentes na gravidez).....</b>	<b>69</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>70</b>
4.1	ESTUDO I - DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ).....	70
<b>4.1.1</b>	<b>Descrição das características das gestantes .....</b>	<b>70</b>
4.1.1.1	Variável biológica .....	70
4.1.1.2	Variável obstétrica.....	70
4.1.1.3	Variáveis socioeconômicas.....	70
<b>4.1.2</b>	<b>Descrição das características do ambiente domiciliar e peridomiciliar das gestantes .....</b>	<b>72</b>
<b>4.1.3</b>	<b>Descrição das medidas de proteção contra mosquitos .....</b>	<b>74</b>
4.2	ESTUDO II - ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ) .....	76
<b>4.2.1</b>	<b>Características das gestantes em relação ao uso de repelentes .....</b>	<b>76</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Características do ambiente domiciliar e peridomiciliar das gestantes em relação ao uso de repelentes.....</b>	<b>77</b>
<b>4.2.3</b>	<b>Análise descritiva sobre a importância e as razões para uso de repelentes durante a gestação .....</b>	<b>78</b>
4.2.3.1	Compreensão sobre a importância do uso de repelentes tópicos durante a gestação.....	78
4.2.3.2	Uso de repelentes tópicos durante a gestação .....	79
4.3	ESTUDO III - DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ).....	80
<b>4.3.1</b>	<b>Descrição das características das gestantes usuárias de repelentes.....</b>	<b>80</b>
4.3.1.1	Variável biológica .....	80
4.3.1.2	Variável obstétrica.....	81
4.3.1.3	Variáveis socioeconômicas.....	81
<b>4.3.2</b>	<b>Descrição das características do ambiente domiciliar e peridomiciliar das gestantes usuárias de repelentes .....</b>	<b>83</b>
<b>4.3.3</b>	<b>Perfil de utilização de repelentes pelas gestantes .....</b>	<b>85</b>
4.3.3.1	Tipos de compostos ativos.....	85
4.3.3.2	Intensidade diária de uso habitual (número de aplicações e tempo de reações) .....	86

4.3.3.3	Períodos do dia de aplicação e tipos de ambientes em que fazia uso .....	90
4.3.3.4	Áreas preferenciais de uso no corpo .....	91
<b>4.3.4</b>	<b>Cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos adversos de repelentes nas gestantes .....</b>	<b>92</b>
<b>4.3.5</b>	<b>Eventos adversos ao uso de repelentes nas gestantes .....</b>	<b>94</b>
<b>4.3.6</b>	<b>Fontes determinantes para a escolha do repelente .....</b>	<b>95</b>
<b>4.3.7</b>	<b>Orientações fornecidas sobre o uso de repelente .....</b>	<b>95</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>97</b>
5.1	ESTUDO I – DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ).....	97
5.2	ESTUDO II - ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ) .....	109
5.3	ESTUDO III - DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ).....	114
<b>5.3.1</b>	<b>Características das gestantes usuárias de repelentes e dos ambientes domiciliar e peridomiciliar delas .....</b>	<b>114</b>
<b>5.3.2</b>	<b>Perfil de utilização de repelentes pelas gestantes .....</b>	<b>115</b>
5.3.2.1	Tipos de compostos ativos.....	115
5.3.2.2	Intensidade diária de uso habitual (número de aplicações e tempo de reaplicações) .....	117
5.3.2.3	Períodos do dia de aplicação e tipos de ambientes em que fazia uso .....	119
5.3.2.4	Áreas preferenciais de uso no corpo .....	121
<b>5.3.3</b>	<b>Cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos adversos de repelentes nas gestantes .....</b>	<b>122</b>
<b>5.3.4</b>	<b>Eventos adversos ao uso de repelentes nas gestantes.....</b>	<b>125</b>
<b>5.3.5</b>	<b>Fontes determinantes para a escolha do repelente.....</b>	<b>126</b>
<b>5.3.6</b>	<b>Orientações fornecidas sobre o uso de repelente .....</b>	<b>127</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>131</b>
6.1	ESTUDO I – DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ).....	131
6.2	ESTUDO II – ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ) .....	131
6.3	ESTUDO III – DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ) .....	131
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>133</b>
	<b>APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO UTILIZADO COM AS GESTANTES.....</b>	<b>152</b>
	<b>APÊNDICE B – DEFINIÇÃO E DETALHAMENTO DAS VARIÁVEIS AVALIADAS NO ESTUDO I – DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ) .....</b>	<b>159</b>
	<b>APÊNDICE C – DEFINIÇÃO E DETALHAMENTO DAS VARIÁVEIS AVALIADAS NO ESTUDO II – ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ).....</b>	<b>166</b>

<b>APÊNDICE D – DEFINIÇÃO E DETALHAMENTO DAS VARIÁVEIS AVALIADAS NO ESTUDO III – DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ)</b>	<b>169</b>
<b>APÊNDICE E – PRODUÇÃO CIENTÍFICA RELACIONADA AO TEMA DA TESE REALIZADA DURANTE O PERÍODO DO CURSO DE DOUTORADO</b>	<b>173</b>
<b>APÊNDICE F – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS AO TEMA DA TESE REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO CURSO DE DOUTORADO</b>	<b>174</b>
<b>ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE 18 ANOS</b>	<b>178</b>
<b>ANEXO B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 12 A 18 ANOS</b>	<b>180</b>
<b>ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELAS MENORES DE 18 ANOS</b>	<b>182</b>
<b>ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFPE</b>	<b>184</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil é um país de grandes dimensões, cujas características ambientais e climáticas favorecem a sobrevivência e a manutenção de diversas espécies de mosquitos vetores de doenças. O *Aedes aegypti*, por exemplo, têm grande importância médica por ser vetor do vírus dengue, responsável por diversos surtos recorrentes no país, e da febre amarela em áreas urbanas. Tal espécie de mosquito está implicada também na transmissão de vírus como o Zika (ZIKV) e o chikungunya, os quais foram introduzidos recentemente no território brasileiro e ocasionaram surtos epidêmicos em vários estados brasileiros, principalmente na região Nordeste, durante os anos de 2015 e 2016 (HEUKELBACH et al., 2016; MARCONDES; XIMENES, 2016).

Dentre as arboviroses supracitadas, a infecção causada pelo ZIKV recebeu grande destaque, no ano de 2015, com repercussões mundiais, ao ser relacionada com o aumento significativo do número de casos de microcefalia no Nordeste do Brasil, especialmente em Pernambuco e na Paraíba (BRITO; CORDEIRO, 2016; FARIA et al., 2017; NUNES et al., 2016; SOARES DE ARAÚJO et al., 2016). Inúmeras crianças gestadas de mães infectadas pelo ZIKV durante a gravidez apresentaram severas malformações congênitas, as quais comprometeram os seus desenvolvimentos cognitivo e motor. A variedade de alterações associadas à infecção por este arbovírus passou a ser denominada de síndrome congênita de Zika (MIRANDA-FILHO et al., 2016).

A rápida expansão desta arbovirose pelo continente americano, entre os anos de 2015 e 2016, causando epidemias em diversos países juntamente com os riscos das malformações congênitas, ganhou notoriedade mundial (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016d) e ampla difusão pela mídia (RIBEIRO et al., 2018; SOUTHWELL et al., 2016). Tamanha foi a importância desta situação que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarar que arbovirose Zika era uma emergência de saúde pública de interesse internacional naquele momento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016d). Nesse contexto, as agências de saúde brasileiras em colaboração com instituições internacionais de saúde buscaram compreender a doença e orientar a população sobre os hábitos e outras medidas de proteção contra os mosquitos (BRASIL, 2017b; PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015b).

Naquele momento, o Ministério da Saúde do Brasil juntamente com a OMS divulgaram amplamente materiais educativos contendo recomendações direcionadas especificamente para as gestantes a fim de minimizar o contato delas com mosquitos vetores (BRASIL, 2016b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b). Entre as medidas de proteção pessoal estavam incluídas:

vestimentas que cobrissem a maior extensão corporal possível (por exemplo camisas de mangas longas, calças compridas, meias, sapatos fechados); o uso de mosquiteiros durante o período de repouso; o emprego de telas e redes antimosquitos nas janelas e portas das residências; e a adoção de repelentes tópicos, cuja aprovação de comercialização tivesse sido autorizada pelo órgão de saúde competente da localidade (BRASIL, 2016b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b). Este último método, apesar de ser considerado seguro e eficaz, se utilizado conforme a recomendação dos fabricantes, merece uma atenção maior por ser uma medida química passível de absorção pela pele e possível contato com o feto (MCGREADY et al., 2001).

O emprego de repelentes tópicos para proteção individual exige cuidados específicos e conhecimento quanto ao produto ideal para cada situação, especialmente quando consideradas as questões de eficácia e de segurança (STEFANI et al., 2009). Assim, independentemente do produto selecionado, é fundamental que as usuárias sigam todas as orientações e precauções rotuladas nos repelentes a fim de evitar uma potencial toxicidade pelo uso inadequado ou excessivo destes compostos ou um aumento do risco de picadas devido à subutilização (PATEL et al., 2016). A aplicação destes produtos deverá ser feita conforme a necessidade, apenas nas áreas expostas do corpo ou até mesmo sobre as roupas. Caso seja preciso reaplicar o composto, isso deverá seguir o especificado no rótulo de cada fabricante a fim de garantir o efeito desejado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b).

No Brasil, são disponibilizados comercialmente três tipos principais de repelentes químicos sintéticos contra mosquitos para uso tópico, cujos princípios ativos são: DEET (Dietiltoluamida), icaridina e IR3535 (Etil butilacetilaminopropionato). Além destes, também há repelentes tópicos naturais que são produzidos a partir de óleos e/ou essências de ervas, frutas cítricas, citronela, coco, soja, eucalipto, cedro, gerânio, hortelã, entre outros. Tais produtos tópicos possuem diversas formas de apresentação comercial como aerossol, gel, loção e *spray* (STEFANI et al., 2009).

Entre os compostos ativos supracitados, o repelente à base de DEET é o mais antigo disponibilizado no mercado, desde a sua introdução nos anos 1950, além de ser o mais utilizado pela população humana (ANTWI; SHAMA; PETERSON, 2008). Apesar de apresentar um histórico de ser seguro para o uso, alguns estudos mostraram que a alta exposição ao DEET, bem como seu uso tópico frequente e prolongado, podem resultar em riscos potenciais para a saúde (QIU; JUN; MCCALL, 1998; ROBBINS; CHERNIACK, 1986; VELTRI et al., 1994). Robbins; Cherniack (1986) constataram a penetração de grandes quantidades de DEET na circulação sistêmica devido à extensa absorção pela pele. Adicionalmente, já foram relatados casos de convulsões e encefalopatias em crianças (BRIASSOULIS; NARLIOGLOU; HATZIS, 2001;

LIPSCOMB; KRAMER; LEIKIN, 1992; MOODY, 1989; OSIMITZ; GROTHAUS, 1995; OSIMITZ; MURPHY, 1997; SUDAKIN; TREVATHAN, 2003). Por outro lado, os repelentes mais novos como aqueles à base de icaridina, IR3535 e óleo de citronela ainda precisam ser melhor estudados nas populações no que se refere às suas toxicidades decorrentes do uso em altas concentrações (STEFANI et al., 2009).

O único estudo que verificou os efeitos da utilização de repelentes na gestação humana foi realizado por McGready et al. (2001). Eles avaliaram o uso tópico de repelentes com DEET durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez, através de um ensaio clínico randomizado e duplo-cego. Seus resultados não mostraram efeitos adversos (neurológicos, gastrointestinais ou dermatológicos) significativos nas gestantes, sugerindo que a adoção desta medida de proteção é segura para grávidas a partir do segundo trimestre. Eles também acompanharam a sobrevivência fetal, o crescimento e o desenvolvimento das crianças até um ano de idade, constatando não ter havido alterações significativas, o que os fez concluir ser baixo o risco de acumulação de DEET no feto. Entretanto, eles detectaram níveis de DEET no cordão umbilical de algumas mulheres e alertaram para casos específicos de gestantes com lesões dérmicas e problemas renais ou hepáticos (MCGREADY et al., 2001).

Usualmente a aplicação de repelentes na pele é realizada por pessoas não treinadas ou crianças, no interior de suas casas ou ao ar livre, que os utilizam frequentemente de maneira aleatória, algumas vezes sem seguir as recomendações do fabricante especificadas nos rótulos. Outra situação também importante é que não há controle e restrição para a aquisição de repelentes químicos pelos usuários, apesar de haver limites máximos para a concentração dos compostos ativos presentes nestes produtos (ANTWI; SHAMA; PETERSON, 2008). Assim, tais situações específicas alertam para a necessidade de se avaliar o risco para a saúde em subgrupos populacionais específicos e em contextos peculiares como o que foi vivenciado no Brasil, com a recente disseminação de arboviroses, em especial a causada pelo ZIKV. Em momentos de surto é possível que grupos mais vulneráveis, como as gestantes, terminem utilizando repelentes de forma inadequada, o que pode acarretar problemas à própria saúde ou a de seus fetos.

Neste sentido o presente trabalho teve por objetivo descrever as medidas de proteção contra mosquitos, o perfil de utilização de repelentes tópicos e outros fatores relacionados à dinâmica do uso destes químicos por gestantes atendidas para acompanhamento pré-natal na cidade de Recife/PE, durante a epidemia de ZIKV no ano de 2016. Estas foram ainda comparadas por grupos de mulheres assistidas em unidades públicas e privadas de saúde. Além disso, verificamos também possíveis fatores (biológicos, obstétricos, socioeconômicos e ambientais) que poderiam estar associados à utilização de repelentes pelas gestantes. Tal trabalho poderá

esclarecer como as participantes do nosso estudo se protegeram contra esta arbovirose durante a epidemia de 2016.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A pandemia causada pelo vírus Zika, ocorrida entre os anos de 2015 e 2016 e cujo início se deu no Brasil, causou uma grande preocupação mundial em decorrência de sua rápida disseminação pelo continente americano e pelo potencial em promover severas malformações congênitas (Síndrome congênita de Zika - SCZ) e outras complicações como a Síndrome de Guillain Barré. A infecção pelo ZIKV, a partir dos casos resultantes da epidemia brasileira naquele momento, trouxe várias repercursões clínicas, econômicas, políticas e sociais.

Primeiramente, houve a descrição de uma nova síndrome congênita, que até o presente momento continua sendo investigada para ser melhor compreendida. Isso demandou a criação de ambulatórios específicos para o acolhimento das crianças acometidas pela SCZ concomitantemente com a formação de equipes de profissionais multidisciplinares para prestar assistência às mesmas, implicando no aumento dos gastos com a saúde pública. Adicionalmente houve a demanda por mais investimentos em ações para o controle de mosquitos. As pioras de indicadores de saúde, relacionados ao aumento da mortalidade intra-útero, peri-natal e neonatal, foram questões políticas importantes.

Entretanto o maior custo da SCZ se deu no âmbito social e recaiu tanto sobre os indivíduos afetados quanto sobre os familiares deles. Aqueles apresentaram comprometimentos que resultaram na invalidez permanente enquanto que as famílias deles tiveram que lidar com o aumento dos gastos com a saúde, com a necessidade de afastamentos ou o abandono do emprego por parte do cuidador para se dedicar à criança acometida, com vários problemas de ordem emocional, com o abandono paterno, com as deficiências do sistema de saúde para conseguir proporcionar os cuidados demandados pelas crianças afetadas, entre outros.

Diante do cenário brasileiro daquele período, o Ministério da Saúde juntamente com a Organização Mundial de Saúde elaboraram estratégias para redução do risco de infecção pelo ZIKV, especialmente durante a gestação. Entre elas foi incluída a necessidade de adoção de medidas de proteção pessoal contra mosquitos por todas as pessoas residentes ou em trânsito para as áreas com circulação do vírus no território brasileiro. Entretanto, apesar da variedade de produtos destinados ao combate às picadas dos mosquitos disponíveis comercialmente no Brasil, nem todos são apropriados e seguros para o uso durante a gestação. Além disso, a utilização de maneira incorreta pode reduzir ou anular a eficácia de tais produtos. Durante as campanhas contra

o ZIKV, o repelente tópico foi bastante focado, mas por ser um composto químico, ele merece ainda mais atenção e cuidado do que os outros métodos físicos de proteção sugeridos.

Assim, o propósito deste trabalho foi trazer esclarecimentos sobre as medidas de proteção utilizadas na gravidez durante a epidemia de ZIKV no estado de Pernambuco (Brasil), ocorrida no ano de 2016, detalhando o uso de repelentes que foi tão enfatizado naquele momento por direcionamento do Ministério da Saúde. Portanto, o presente estudo poderá ter importância para os gestores públicos de saúde no sentido de identificar os determinantes sociais de saúde que poderiam estar relacionados à adoção de medidas de proteção pessoal contra mosquitos e também apontar disparidades sociais e permitir a identificação de grupos e de situações de maior vulnerabilidade. Além disso, nossa pesquisa poderá contribuir com os profissionais pré-natalistas no sentido de auxiliar nos direcionamentos mais específicos para as gestantes em situação de novos surtos de ZIKV.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Descrever as características das gestantes e o uso de repelentes tópicos e outras medidas de proteção contra mosquitos durante a epidemia de Zika em Pernambuco, Brasil.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- a) Descrever as características biológicas, obstétricas e socioeconômicas das gestantes bem como de seus ambientes residenciais de domicílio e de peridomicílio.
- b) Descrever as medidas de proteção contra mosquitos adotadas pelas gestantes.
- c) Descrever o perfil de utilização de repelentes tópicos empregados pelas gestantes, os cuidados para minimização de exposição excessiva, os eventos adversos, as fontes determinantes para a escolha destes produtos e as orientações fornecidas sobre o uso destes compostos.
- d) Identificar a associação entre os fatores biológicos, obstétricos, socioeconômicos e dos ambientes residenciais (domicílio e peridomicílio) das gestantes e a utilização de repelentes tópicos por estas mulheres.

e) Comparar todos os parâmetros descritivos entre os grupos de gestantes assistidas nas unidades públicas e privadas de saúde pesquisadas neste estudo.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 HISTÓRIA, DISSEMINAÇÃO MUNDIAL E ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO VÍRUS ZIKA

O Zika é um arbovírus pertencente à família Flaviviridae cuja descoberta ocorreu no ano de 1947. Ele foi isolado pela primeira vez a partir do sangue de um macaco *Rhesus* sentinela no continente africano, mais especificamente na floresta denominada Zika em Uganda, que deu origem ao seu nome. Logo em seguida, no ano de 1948, ele foi detectado também em amostras de mosquitos *Aedes africanus* provenientes da mesma região (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952).

As primeiras evidências do contato humano com o ZIKV foram reportadas na década de 1950 em Uganda e na Tanzânia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018c). A incidência de imunidade humoral para o ZIKV, detectada inicialmente entre 297 africanos investigados, foi suficiente para sugerir que este agente infeccioso poderia atingir o homem com frequência (SMITHBURN, 1952). No entanto, a maioria dos casos eram assintomáticos e nas poucas situações em que se verificou manifestações clínicas, elas eram uma síndrome leve, similar à gripe, cujos sintomas variavam entre cefaléia, erupção cutânea, febre, mal-estar e mialgia (BEARCROFT, 1956; SIMPSON, 1964). Naquele mesmo período foi constatada também a presença anticorpos contra o ZIKV pontualmente em regiões da Ásia (SMITHBURN, 1954; SMITHBURN; KERR; GATNE, 1954).

Nas décadas subsequentes, o vírus continuou circulando em diversos países da África e da Ásia. A detecção do ZIKV foi confirmada tanto por isolamentos esporádicos a partir de amostras humanas (MOORE et al., 1975) e de inúmeras espécies de mosquitos vetores do gênero *Aedes* (AKOUA-KOFFI et al., 2001; LEE; MOORE, 1972; MARCHETTE; GARCIA; RUDNICK, 1969; MCCRAE; KIRYA, 1982; MONLUN et al., 1993; ROBIN; MOUCHET, 1975) quanto por análises sorológicas em humanos (ADEKOLU-JOHN; FAGBAMI, 1983; CAREY et al., 1972; DARWISH et al., 1983; FAGBAMI, 1979; JAN et al., 1978; MACNAMARA, 1954; MONLUN et al., 1993; OLSON et al., 1981, 1983; POND, 1963; ROBIN; MOUCHET, 1975; SALUZZO et al., 1981) e em animais (OLSON et al., 1983; WOLFE et al., 2001). Entretanto, apesar das evidências da circulação deste agente infeccioso em ambos os continentes, foram notificados apenas 14 casos humanos sintomáticos até o ano de 2007, havendo a predominância das ocorrências em animais silvestres e em mosquito vetores (FAYE et al., 2014; HADDOW et al., 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018c).

Até aquele momento, o ZIKV provavelmente ainda apresentava um ciclo silvestre envolvendo primatas não humanos e mosquitos (BOORMAN; PORTERFIELD, 1956; HADDOW et al., 1964), com epizootias cíclicas em macacos (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952; FAYE et al., 2014; GRARD et al., 2014; MCCRAE; KIRYA, 1982). O homem participava deste processo apenas como hospedeiro acidental. Entretanto, na ausência daqueles primatas, os seres humanos eram passíveis de servir como hospedeiros primários e até mesmo como reservatórios, nos casos em que a viremia fosse suficiente em duração e magnitude (HADDOW et al., 2012). Adicionalmente, era sugerido ainda que outras espécies também pudessem participar do ciclo enzoótico, visto que, anticorpos de resposta ao ZIKV já haviam sido reportados em outros animais (antílopes, búfalos, cabras, elefantes, gnus, hipopótamos, leões, ovelhas, roedores, zebras, dentre outros) (BUENO et al., 2016; DARWISH et al., 1983).

Assim, a primeira epidemia humana de ZIKV, ocorrida nas Ilhas Yap da Micronésia (DUFFY et al., 2009), no ano de 2007, veio para corroborar definitivamente o papel do homem como hospedeiro deste agente infeccioso bem como mostrar que o referido vírus estava expandindo sua distribuição geográfica e teria potencial de impactar a saúde humana em nível populacional. Tal arbovirose já não se apresentava mais como casos pontuais e esporádicos como no passado. Foi neste momento que o ZIKV chegou à Oceania, deixando de se limitar apenas aos continentes africano e asiático (DUFFY et al., 2009; FAYE et al., 2014; HADDOW et al., 2012).

Nesta primeira epidemia foram identificados 49 casos confirmados e 59 prováveis da arbovirose Zika, sendo os pacientes provenientes de nove dos 10 municípios de Yap no Pacífico. Apesar da ocorrência de casos com sintomas de erupção cutânea, febre, artralgia e conjuntivite, não foram relatadas hospitalizações, manifestações hemorrágicas ou mortes decorrente da infecção. O número de habitantes infectados pelo ZIKV acima de três anos de idade foi estimado em 73%. A espécie vetora predominante na ilha era o *Aedes hensilli*, mas não se conseguiu isolar o vírus ou o seu material genético neste mosquito (DUFFY et al., 2009).

Uma possível explicação para a ocorrência da epidemia de ZIKV em Yap pode ter sido a falta de imunidade humoral na população desta ilha da Micronésia diante da introdução do vírus no território. Diferentemente dos países da África e da Ásia, onde a exposição regular às infecções pelo ZIKV deve ter impedido grandes epidemias como aquelas vivenciadas posteriormente nas ilhas do Pacífico e nas Américas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018c). Outra razão plausível seria a subnotificação de epidemias prévias de ZIKV nos continentes africano e asiático, uma vez que, os casos de arbovirose causada por este vírus podem ter passado despercebidos. Isso porque, além dos casos assintomáticos, o teste imunológico para

detecção do referido vírus é passível de apresentar reação cruzada com outros Flavivírus como dengue e febre amarela, e ainda há as semelhanças clínicas dos sintomas brandos da Zika com outras arboviroses como a dengue e a chikungunya, que podem ser fatores de confundimento para o diagnóstico clínico (DUFFY et al., 2009).

No ano de 2008, houve um novo alerta em relação ao potencial do ZIKV em causar prejuízos à saúde humana, quando se verificou, pela primeira vez, que este vírus era passível de ser transmitido pelo contato direto entre pessoas, possivelmente por via sexual. A descoberta desta nova rota de transmissão foi verificada a partir de um caso de um pesquisador americano que contraiu o ZIKV enquanto trabalhou numa área endêmica no Senegal em 2008. Poucos dias após retornar aos Estados Unidos, sua esposa apresentou sintomas equivalentes ao da infecção por ZIKV sem nunca ter estado em áreas onde havia circulação do vírus (FOY et al., 2011).

A segunda grande epidemia de ZIKV ocorreu novamente no Pacífico, entre 2013 e 2014, afetando desta vez quatro outras ilhas: Polinésia Francesa, Nova Caledônia, Ilha de Páscoa e Ilhas Cook (CAO-LORMEAU; MUSSO, 2014; ROTH et al., 2014). A notória peculiaridade e preocupação desta nova epidemia foi o aumento da incidência de complicações neurológicas humanas, com o registro de 42 casos de síndrome de Guillain-Barré na Polinésia Francesa (ROTH et al., 2014). Tal valor representou um aumento em 20 vezes no número esperado de casos para esta doença autoimune na região (MUSSO; NILLES; CAO-LORMEAU, 2014).

Outros achados também importantes durante esta segunda epidemia foram: a detecção de infecção por ZIKV em fase aguda por doadores de sangue assintomáticos no momento da triagem para doação (MUSSO et al., 2014); a ocorrência de transmissão via sexual (MUSSO; NILLES; CAO-LORMEAU, 2014); e a suspeita de transmissão perinatal do vírus (BESNARD et al., 2014). Nesta última situação, houve o registro de dois casos de neonatos, ambos com alta carga viral, que aparentemente não apresentaram malformações congênitas, mas em um deles se verificou sintomas de erupção maculopapular e trombocitopenia e o outro permaneceu assintomático. O estudo concluiu que a infecção dos bebês pelo ZIKV provavelmente ocorreu por transmissão transplacentária ou durante o parto, mas sugeriu atenção a outras possíveis rotas de transmissão perinatal como a amamentação e por proximidade de contato entre a mãe e o neonato (BESNARD et al., 2014).

Diante do rápido e extenso poder de disseminação do ZIKV e de todas as suas variadas vias de transmissão, bem como do estabelecimento recente de ciclos urbanos da doença com abundância de mosquitos vetores e da acessibilidade a viagens aéreas, vários trabalhos alertaram para o risco de introdução do vírus no continente americano após as epidemias de ZIKV do

Pacífico (CAO-LORMEAU; MUSSO, 2014; DUFFY et al., 2009; ROTH et al., 2014; WEAVER; REISEN, 2010).

Foi exatamente isso que aconteceu conforme confirmado pelo Laboratório Nacional de Referência Brasileiro no início de 2015 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018c). Imediatamente a OMS, através da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), divulgou um alerta epidemiológico sobre o ZIKV no Brasil. Neste se recomendou que os países do continente americano estabelecessem e mantivessem estratégias de detecção, manejo clínico e envolvimento da comunidade contra a infecção pelo ZIKV a fim de reduzir a sua transmissão (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015a).

A introdução do ZIKV no Brasil, entretanto, deve ter ocorrido um pouco antes, no final do ano de 2014 (BRITO, 2016). Naquele período houve o aparecimento de uma epidemia de uma doença exantemática sem definição clara, caracterizada por sintomas clínicos leves como manchas vermelhas no corpo, prurido e, algumas vezes, febre. Inicialmente se suspeitou de rubeola, sarampo, parvovírus B19, enterovírus e arbovírus como dengue e chikungunya, este último introduzido no Brasil no ano anterior. Também foram feitos testes laboratoriais para detecção do ZIKV pelos laboratórios de referência, mas todos os resultados foram negativos. A região Nordeste do país foi uma das mais afetadas, especialmente os estados da Bahia, Maranhão, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Sergipe (BRASIL, 2017b).

Só em abril de 2015 é que se conseguiu identificar pela primeira vez a circulação do ZIKV no Brasil (BRASIL, 2015b). Isso foi feito a partir de pacientes provenientes da cidade Camaçari, no estado da Bahia, que apresentaram sintomas da referida doença exantemática indefinida (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015). Posteriormente, os Laboratórios de Referência Nacional também começaram a identificar a circulação deste agente infeccioso. Apesar de tal constatação, não houve tanta preocupação uma vez que poucos foram os surtos causados pelo ZIKV no mundo e os casos geralmente não eram graves ou fatais. As evidências científicas também eram escassas associando a infecção pelo ZIKV à síndrome de Guillain-Barré (BRASIL, 2017b).

Poucos meses depois, aproximadamente em julho de 2015, a aparente situação de tranquilidade se inverteu. Começou a haver um expressivo aumento no número de internações de pacientes em hospitais de grande porte nos estados da Bahia, do Maranhão, de Pernambuco e do Rio Grande do Norte com sintomas neurológicos, os quais haviam apresentado previamente a doença exantemática. A partir de amostras de sangue e líquido de alguns destes pacientes, que foram diagnosticados com a síndrome de Guillain-Barré, foi possível se isolar o ZIKV. Nem bem começaram as investigações para a compreensão do envolvimento deste vírus com a referida

doença autoimune eis que surgiu um novo problema que demandou ainda mais atenção das equipes de vigilância epidemiológica. Foi o início da busca para entender as causas do aumento repentino no número de casos de microcefalia na região Nordeste do Brasil (BRASIL, 2017b).

Investigações epidemiológicas preliminares indicaram que o ZIKV poderia ter relação com estas malformações neurológicas em fetos e neonatos (ARAÚJO et al., 2018; BRASIL et al., 2016; FRANÇA et al., 2018; MIRANDA-FILHO et al., 2016; SOARES DE ARAÚJO et al., 2016). Posteriormente, tal suspeita foi confirmada pela detecção de material genético do ZIKV no líquido amniótico de gestantes cujos fetos apresentaram indícios de microcefalia por exames ultrassonográfico. Estas pacientes eram provenientes da cidade de Campina Grande (Paraíba) (CALVET et al., 2016). Subseqüentemente, o ZIKV foi identificado em amostras de placentas de abortos e tecidos de neonatos (sangue, cérebro, baço, rim, outros) que foram a óbito pouco tempo após o nascimento (BRASIL, 2017b). Além disso, uma mulher européia que apresentou sintomas clínicos sugestivos de infecção por ZIKV quando esteve no Brasil também gerou um feto com as mesmas malformações que estavam sendo reportadas no Nordeste do país (MLAKAR et al., 2016).

Adicionalmente, a confirmação da associação do ZIKV com as malformações congênitas foi reiterada por um estudo de caso-controle realizado com pacientes residentes no estado de Pernambuco, que foi um dos mais afetados (ARAÚJO et al., 2018). Tamanha foi a repercussão após as divulgações científicas das suspeitas de malformações ocasionadas pela infecção por ZIKV durante a gestação no Brasil que pesquisadores reviram as informações sobre a epidemia de Zika ocorrida em 2012 na Polinésia Francesa confrontando com os registros de nascimentos. Eles também puderam constatar um aumento no número de casos de microcefalia (CAUCHEMEZ et al., 2016).

Relatos científicos continuaram sendo publicados sugerindo cada vez mais teratogenicidade do ZIVK em humanos (BRASIL, 2017b; DEL CAMPO et al., 2017; FRANÇA et al., 2018). Evidências laboratoriais, realizadas com cultura de tecidos e com animais, também comprovaram experimentalmente o efeito da infecção pelo ZIKV em relação ao prejuízo no desenvolvimento do tecido nervoso (CUGOLA et al., 2016; HUGHES et al., 2016; ROSENFELD et al., 2017). Outros fatores de exposição como medicamentos, drogas, alimentos e contaminantes ambientais foram descartados (ARAÚJO et al., 2018). Assim, toda a problemática envolvendo o ZIKV no Brasil foi considerada como Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional em novembro de 2015 (BUENO, 2017).

No meses que se sucederam ao alerta brasileiro, foram surgindo cada vez mais novas evidências de viajantes estrangeiros que adquiriram a infecção pelo ZIKV aqui no Brasil.

Também começaram a ser identificados casos de crianças com microcefalia nascidas no exterior cujas mães haviam sido infectadas pelo ZIKV durante estadia no país. Vale salientar ainda que, além do fluxo rotineiro de estrangeiros, o Brasil vivenciou dois eventos esportivos de ampla divulgação mundial que foram a copa das confederações em 2013 e a copa do mundo de futebol em 2014. Em ambos os momentos, houve um grande fluxo de pessoas provenientes de diversos estados brasileiros e até dos diferentes continentes do planeta. Tal situação era passível de promover também o aumento no fluxo de doenças infecto-contagiosas.

Em seguida aos primeiros casos brasileiros, vários outros países do continente americano começaram a ser afetados por epidemias de ZIKV e seus comprometimentos na gravidez, a exemplo da Colômbia, Porto Rico, entre outros. Assim, a situação vivenciada no Brasil juntamente com a chegada do ZIKV aos países vizinhos e o seu potencial de expansão para além das Américas motivaram a OMS a declarar que a situação era uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em fevereiro de 2016. Neste intuito, a OMS convocou o grupo dos países afetados a adotar medidas de prevenção, destinar esforços e recursos para as ações necessárias no combate à esta arbovirose e seus novos desdobramentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016d).

A expansão do ZIKV no ano de 2015 foi tão vasta que atingiu, além dos países da América do Sul, também a América Central, do Norte, o Caribe, a África e a Ásia (BRASIL, 2017b; FARIA et al., 2017; METSKY et al., 2017). Até o presente momento, a circulação do referido vírus já foi reportada em 86 países, dos quais muitos vivenciaram importantes epidemias. Este número ainda se encontra em expansão pois o ZIKV continua sendo introduzido em novos territórios ou reintroduzido em antigas regiões onde a sua transmissão já havia sido interrompida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018e).

Apesar de ainda não existirem vacinas e medicamentos específicos contra a infecção pelo ZIKV, a situação de Emergência Internacional relativa a esta arbovirose foi declarada encerrada em novembro de 2016. Esta decisão da OMS levou em conta o fato de que a relação entre a infecção pelo vírus e as malformações congênitas já estava bem definida e que esta arbovirose não seria temporária. Assim, o cenário atual demandaria mecanismos técnicos mais robustos, permanentes e sustentados de enfrentamentos à doença. Entretanto, a OMS reconhece que o ZIKV continua sendo uma preocupação mundial, embora a intensidade e a escala da expansão da epidemia esteja decrescendo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016a). Também há ainda algumas lacunas na compreensão sobre este vírus e os comprometimentos causados por ele à saúde humana, como exemplo, a viabilidade do ZIKV no sêmen após a exposição, estimativas do risco de eventos adversos na gravidez, o papel de potenciais cofatores tanto em relação à

síndrome congênita de Zika como à síndrome de Guillain-Barré, entre outros (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016e).

## 2.2 INCIDÊNCIA DA ARBOVIROSE ZIKA E DA SÍNDROME CONGÊNITA DE ZIKA NO BRASIL

Diante de toda a problemática relativa à infecção pelo vírus Zika e os seus desdobramentos na gravidez esta arbovirose foi incluída como doença de notificação compulsória universal no Brasil através da Portaria Nº 204 do Ministério da Saúde em 17 de fevereiro de 2016. A partir daí todos os serviços de saúde passaram a ser obrigados a informar ao Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) sobre a ocorrência de casos, incluindo o de gestantes, e de óbitos com suspeita clínica de infecção pelo ZIKV (BRASIL, 2016c).

Entretanto, antes disso, em 2015, a ocorrência de um surto de doença exantemática disseminado pelo país, cuja suspeita recaía sobre o ZIKV (BRASIL, 2015a), seguido de um aumento anormal no número de casos microcefalia (BRASIL, 2015c) no Nordeste de Brasil já vinham sendo reportados à Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde e às Secretárias de Saúde Estaduais e Municipais. Estas entidades iniciaram uma investigação epidemiológica, juntamente com equipes multidisciplinares de órgãos de saúde das três esferas de governo, pesquisadores e organizações de saúde de várias instituições nacionais e internacionais, a fim de elucidar os fatores envolvidos com o aumento destes acometimentos. Rapidamente, em menos de um ano, foi confirmada a associação do referido vírus com o surto exantemático indefinido e a alteração no padrão de ocorrência de microcefalias no Brasil (BRASIL, 2017b).

Um caso suspeito de feto com alterações no sistema nervoso central (SNC) relacionadas à infecção pelo ZIKV durante a gestação é definido como aquele em que os achados ultrassonográficos demonstram que a circunferência craniana fetal seja menor que dois desvios padrões abaixo da média para a idade gestacional, acompanhada ou não de outras alterações do SNC, e que sejam sugestivas desta infecção congênita (BRASIL, 2016a).

Durante a epidemia brasileira de Zika, entre os anos de 2015 e 2016, foram registrados 215.319 casos prováveis de infecção pelo vírus no país, cuja taxa de incidência foi de 105,3 casos/100 mil habitantes. Destes, 60,7% (130.701 casos) foram confirmados. A denominação do termo como casos prováveis inclui todos os casos notificados de ZIKV, exceto os que já foram descartados. Estes últimos são desconsiderados e retirados das estatísticas quando possuem coleta de amostra oportuna com diagnóstico laboratorial negativo ou quando são positivos para

outras doenças. A maior incidência de casos prováveis de infecção pelo ZIKV foi verificada na região Centro-Oeste do Brasil (222 casos/100 mil habitantes) seguida pelo Nordeste (134,4 casos/100 mil habitantes). Em números absolutos de casos prováveis, a região Sudeste foi a mais acometida, com 91.053 casos, e a região Nordeste ficou em segundo lugar com 76.016 casos (BRASIL, 2017a).

Entre os estados brasileiros afetados pelos casos prováveis de ZIKV nos anos de 2015 e 2016, as taxas de incidência mais altas foram observadas no Mato Grosso (671 casos/100 mil habitantes), no Rio de Janeiro (414,2 casos/100 mil habitantes) e na Bahia (340,5 casos/100 mil habitantes). Já o número de casos absolutos prováveis de infecção pelo Zika foi maior no estado do Rio de Janeiro (68.542 casos) seguido pela Bahia (51.767 casos) e Mato Grosso (21.911 casos). Em relação às gestantes acometidas pelo vírus, foram registrados 17.000 casos prováveis, sendo 11.052 confirmados por critério clínico-epidemiológico ou laboratorial (BRASIL, 2017a).

Surpreendentemente, apesar da maior taxa de incidência de infecção pelo ZIKV ter sido reportada no Centro-Oeste do Brasil e o maior número de casos prováveis terem sido observados na região Sudeste, foi a região Nordeste que concentrou a maior quantidade de casos suspeitos de microcefalia relacionados à infecção por tal vírus em todo o país. No ano de 2015 foram reportados 2.975 casos suspeitos de microcefalia relacionada ao ZIKV no Brasil. O estado de Pernambuco foi o mais afetado, concentrando 38,76% das ocorrências de microcefalia, seguido pelo estado da Paraíba onde se observaram 16% das ocorrências no ano de 2015 (BRASIL, 2016a).

Durante a epidemia brasileira de Zika em 2015 e 2016, a Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco registrou 4.467 notificações de gestantes com exantema, no período entre 02 de dezembro de 2015 e 24 de setembro de 2016. O pico máximo das notificações na gravidez ocorreu em fevereiro de 2016. Com relação aos municípios de residência das gestantes, a maior proporção dos casos foi observada na capital Recife (22,2%) seguido dos municípios de Jaboatão dos Guararapes (8,9%) e de Caruaru (8,5%) (PERNAMBUCO, 2016). Já em relação de síndrome congênita de Zika, Pernambuco registrou nos anos de 2015 e 2016 a notificação respectivamente de 1.152 e 1.093 casos de suspeitos da doença. Destes, 272 e 159 foram confirmados; 40 e 44 foram inconclusivos; e 12 e 47 continuam sob investigação, respectivamente para os anos de 2015 e 2016. O restante, 828 e 843 referentes respectivamente ao anos de 2015 e 2016, foram descartados (PERNAMBUCO, 2018). Concomitantemente, o estado de Pernambuco reportou apenas 391 casos prováveis agudos de Zika durante a epidemia de 2015 a 2016 com uma taxa de incidência de 4,2 casos/100 mil habitantes (BRASIL, 2017a).

Atualmente o ZIKV continua em circulação no Brasil, tendo sido registrados 7.208 casos prováveis de doença aguda pelo vírus no país com a taxa de incidência de 3,5 casos/100 mil habitantes no ano de 2018. Deste total, 42,7% (3.079 casos) foram confirmados. Assim como nos anos de 2015 e 2016, em 2018 a região Sudeste apresentou o maior número de casos prováveis (2.688 casos; 37,3%) em relação ao total do país. Em seguida, estiveram consecutivamente as regiões Nordeste (2.043 casos; 28,3%), Centro-Oeste (1.592 casos; 22,1%), Norte (852 casos; 11,8%) e Sul (33 casos; 0,5%) (BRASIL, 2018a).

Novamente, em termos de números relativos considerando a taxa de incidência de casos prováveis de doença aguda pelo ZIKV em 2018, a região Centro-Oeste apresenta a maior incidência, com 10 casos/100 mil habitantes. Em segundo lugar está a região Norte que apresenta no momento uma incidência de 4,8 casos/100 mil habitantes. A região Nordeste segue em terceiro lugar com incidência de 3,6 casos/100 mil habitantes em 2018. Ao se considerar apenas os estados, o Mato Grosso está com a maior incidência (16,5 casos/100 mil habitantes) seguido por Goiás (14,1 casos/100 mil habitantes) e o Rio Grande do Norte (12,4 casos/100 mil habitantes) (BRASIL, 2018a).

O estado de Pernambuco, que foi tão acometido pela síndrome congênita de Zika durante os anos de 2015 e 2016, atualmente reporta uma frequência menor de neonatos com malformações relacionadas ao vírus. Em 2018, foram notificados até o momento 156 casos suspeitos de síndrome congênita de Zika em Pernambuco, dos quais 10 já foram confirmados, 1 foi inconclusivo, 106 ainda estão em investigação e 39 foram descartados (PERNAMBUCO, 2018). Mesmo que as ocorrências tenham diminuído é importante estar alerta, pois o ZIKV continua em circulação no estado. Pernambuco registrou até agora neste ano, 119 casos prováveis de doenças aguda de Zika e uma taxa de incidência de 1,3 casos/100 mil habitantes em 2018 (BRASIL, 2018a).

## 2.3 DESCRIÇÃO DA ARBOVIROSE ZIKA

### 2.3.1 Sinais e sintomas

A arbovirose causada pelo vírus Zika é uma doença exantemática, cujo período de incubação em humanos é de três a 14 dias. As manifestações clínicas incluem, geralmente, sintomas leves de febre, cefaléia, mal-estar, artralgia e mialgia, eritema, erupções cutâneas, prurido, conjuntivite, náuseas e vômitos. Cada paciente pode manifestar a totalidade destes sintomas ou apenas parte deles, cuja duração varia entre dois e sete dias. Entretanto, a maioria

das pessoas infectadas pelo vírus são assintomáticas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018d).

### 2.3.2 Principais complicações

As principais complicações relacionadas à infecção pelo ZIKV são a síndrome de Guillain-Barré (OEHLER et al., 2014) e a síndrome congênita de Zika (ARAÚJO et al., 2018; DEL CAMPO et al., 2017; MOORE et al., 2017). A primeira é uma resposta autoimune do organismo humano desencadeada pela infecção viral enquanto que a segunda está associada com diversos comprometimentos no desenvolvimento fetal decorrente da transmissão vertical pela infecção materna durante a gestação. A infecção pelo vírus também está associada com neuropatias e mielites em crianças de maior idade e em adultos, além de outras complicações na gravidez, incluindo abortos espontâneos, fetos natimortos e partos prematuros (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018d).

O risco de malformações congênitas em fetos e neonatos após a infecção pelo ZIKV na gravidez ainda não é conhecido, mas se estima que entre 5% e 15% dos nascimentos de gestantes infectadas pelo ZIKV apresentem algum tipo de comprometimento. Vale destacar que os problemas congênitos podem ocorrer após a infecção materna tanto sintomática quanto assintomática (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018d). As malformações causadas pela síndrome congênita do Zika incluem alterações: neurológicas, como exemplo da microcefalia (BRASIL et al., 2016), ventriculomegalia, calcificações cerebrais (DE FATIMA VASCO ARAGAO et al., 2016) e crises de epilepsia (VAN DER LINDEN et al., 2018); articulares, como contraturas nos membros (VAN DER LINDEN et al., 2016a) e tônus muscular elevado (MELO et al., 2016); auditivas (perda da função auditiva) (VAN DER LINDEN et al., 2016b); e ópticas (VENTURA et al., 2016a, 2016b). Alguns dos problemas são perceptíveis já no ambiente intrauterino e outras só após o nascimento e primeiros meses de vida.

Todos os problemas anteriormente mencionados se assemelham a outras infecções congênitas ocasionadas por diversos agentes infecciosos. Isto fez com que a infecção materna pelo ZIKV passasse a ser incluída no grupo das TORCH (T: toxoplasmose; O: outras – gonorréia, varicela-zoster, sífilis, parvovírus B19, *Clamidea trachomatis*; R: rubéola; S; C: citomegalovírus; H: herpes simples). Estas são doenças de origem viral, bacteriana ou parasitária que, se ocorrerem durante a gravidez, podem comprometer o desenvolvimento fetal adequado, resultando em inúmeras anomalias ou até mesmo ocasionar a morte do concepto (LEEPER; LUTZKANIN III, 2018).

### 2.3.3 Formas de transmissão

A principal via de transmissão do ZIKV aos humanos é a horizontal e vetorial, ou seja, aquela que ocorre através da picada de fêmeas de mosquitos infectadas com tal arbovírus. Os insetos do gênero *Aedes* são os maiores implicados, como exemplo das espécies *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus* (WEGER-LUCARELLI et al., 2016). Outras vias de transmissão horizontal homem a homem podem ser por contato sexual, por transplante de órgãos e por transfusão sanguínea e de hemoderivados, visto que, o ZIKV já foi isolado de fluidos corporais humanos como sêmen, sangue e urina (MUSSO et al., 2015; PAZ-BAILEY et al., 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018d). Além disso, o vírus pode ser transmitido verticalmente entre humanos da mãe para o feto durante a gestação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018d).

## 2.4 MOSQUITOS VETORES DO VÍRUS ZIKA NO BRASIL

Diversas espécies de mosquitos do gênero *Aedes* têm sido implicadas como vetores do ZIKV em todo mundo. No entanto, estas variam bastante a depender do país e do continente. A África é o continente que apresenta uma maior diversidade de mosquitos vetores nos quais se conseguiu isolar o ZIKV (VOROU, 2016). Foram eles: *Aedes africanus* (DICK; KITCHEN; HADDOW, 1952; HADDOW et al., 1964), *Ae. apicorgenteus* (MCCRAE; KIRYA, 1982), *Ae. opock* (BERTHET et al., 2014), *Ae. dalzieli*, *Ae. aegypti*, *Ae. furcifer* (denominado também como *Ae. taylori*), *Ae. grahamii*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. vittatus* (FAYE et al., 2014), *Ae. fowleri*, *Ae. neoafricanus*, *Ae. metallicus*, *Ae. minutus* (ALTHOUSE et al., 2015), *Ae. hirsutus*, *Ae. unilineatus* (DIALLO et al., 2014) e *Ae. albopictus* (GRARD et al., 2014). O isolamento do vírus também já foi feito em espécies de mosquitos de outros gêneros como: *Anopheles gambiae* (ALTHOUSE et al., 2015), *Anopheles coustani*, *Culex perfuscus* e *Mansonia uniformis* (DIALLO et al., 2014), mas até o momento eles não foram implicados como vetores do ZIKV.

Já nos outros continentes excetuando a África, a principal espécie vetora do ZIKV é o *Ae. aegypti*, enquanto que o *Ae. albopictus* está se estabelecendo como um vetor competente (VOROU, 2016). Ainda se suspeita que o *Ae. henselli* foi o principal vetor responsável pela epidemia nas Ilhas Yap no Pacífico em 2007, mesmo que nenhum mosquito de campo tenha sido encontrado infectado naquele período. Isso porque tal espécie era a mais abundante na ilha (DUFFY et al., 2009) e posteriormente foi possível infectar estes mosquitos com o ZIKV experimentalmente (LEDERMANN et al., 2014). Mais recentemente foi sugerido ainda que o

*Culex quinquefasciatus* também pudesse estar envolvido na transmissão do ZIKV durante a epidemia brasileira, pois foram encontrados, em residências na cidade de Recife (Pernambuco), alguns mosquitos portando este vírus (GUEDES et al., 2017). Entretanto, a OMS informa que mais evidências são necessárias para se elucidar até que ponto o mosquito *Culex* é capaz de transmitir o vírus para as pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018c).

#### **2.4.1 Distribuição geográfica das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus***

O mosquito *Aedes aegypti* é cosmopolita, com a distribuição mais abundante nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. As áreas com alterações antrópicas são ambientes que propiciam a proliferação desta espécie e favorecem o estabelecimento das suas populações. No Brasil, o *Ae. aegypti* é encontrado em áreas urbanas, desde as grandes cidades até os pequenos municípios, permanecendo sempre no ambiente do domicílio e do peridomicílio. Ele prefere os locais de maior adensamento humano e raramente são vistos em ambientes semi-silvestres (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

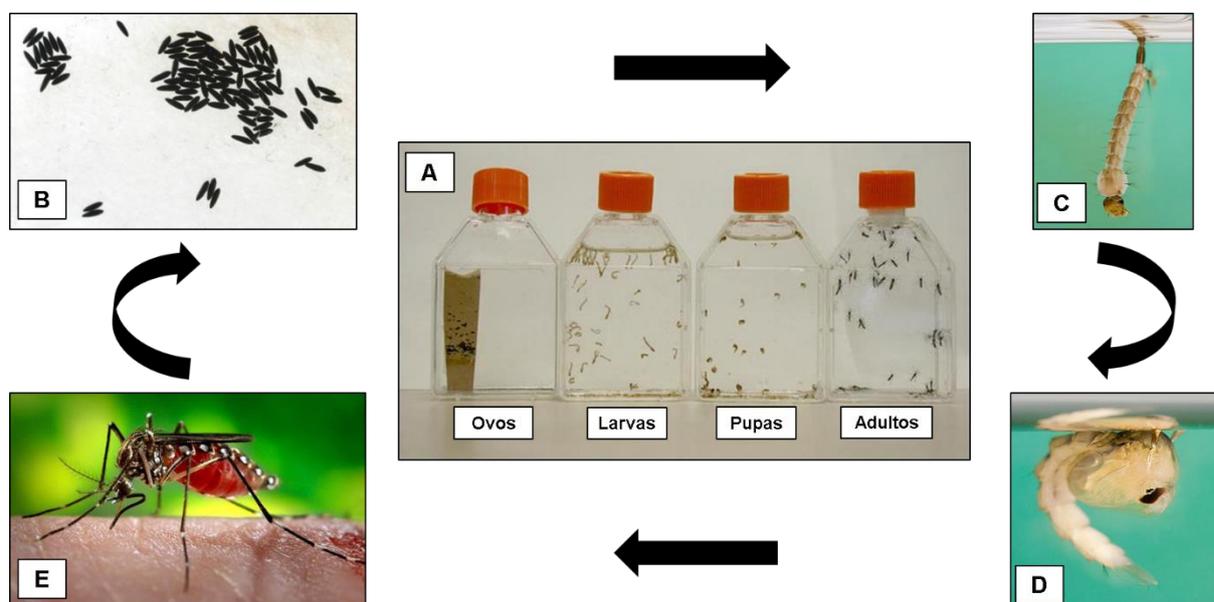
Já o mosquito *Ae. albopictus* ocorre naturalmente em áreas de clima temperado sendo também encontrado em algumas regiões tropicais (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). Ele é originário do continente asiático, mas nas últimas décadas se disseminou para inúmeros países na África, nas Américas e na Europa. A espécie *Ae. albopictus* é oriunda de áreas florestais, mas bem adaptado a ambientes humanos rurais, suburbanos e urbanos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b). A sua distribuição no Brasil encontra-se associada à presença humana, todavia, diferentemente do *Ae. aegypti*, tem preferência pelos ambientes rurais, semi-silvestres e silvestre, não dependendo de locais com grandes concentrações humanas. Assim, o *Ae. albopictus* é reportado usualmente em localidades com população humana rarefeita, a exemplo de plantações e áreas limítrofes de matas, onde a ocorrência do *Ae. aegypti* é muito rara ou inexistente (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

#### **2.4.2 Biologia e comportamento das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus***

Ambas as espécies *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus*, que pertencem à família Culicidae, são insetos holometábolos cujo ciclo de vida compreende quatro estágios distintos: ovo, larva, pupa e adulto (Figura 1). A fase larval se subdivide ainda em quatro estádios (L1, L2, L3 e L4). Durante a fase adulta, estas espécies habitam ambientes terrestres enquanto que, nos estágios

juvenis (ovo, larva e pupa), elas vivem em meio líquido (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

**Figura 1** - Esquema representativo do ciclo biológico do mosquito *Aedes aegypti* (A), mostrando os quatro estágios distintamente (B- ovo; C- larva; D- pupa; e E- fêmea adulta realizando a hematofagia).



**Fonte:** CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012; BARIFOUSE, 2015; WILSON, 2018; WILSON, 2018; BICHO MAPS, 2016.

Estes mosquitos podem ser encontrados durante todo o ano, embora as maiores densidades populacionais sejam observadas nos períodos chuvosos, quando há a ampliação no número de seus criadouros decorrentes de um maior acúmulo de água (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). Estima-se que o *Ae. aegypti* possa produzir acima de 20 gerações por ano conforme mostrado em um estudo de campo realizado no estado da Paraíba, região Nordeste do Brasil (BESERRA et al., 2009).

Um diferencial biológico de sobrevivência destas duas espécies de mosquitos é a diapausa facultativa no estágio de ovo. Este fenômeno é caracterizado pela suspensão temporária da eclosão da larva após a finalização do desenvolvimento embrionário. Isso torna possível a sobrevivência dos embriões destes insetos à dessecação. No caso do *Ae. aegypti*, os ovos podem continuar viáveis e eclodir, se os mesmos voltarem a ter contato com a água, até um ano após a postura (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). Já os ovos da espécie *Ae. albopictus* sobrevivem à dessecação por alguns meses (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b).

Os insetos adultos da espécie *Ae. aegypti* são altamente endofílicos, ou seja, vivem no interior das habitações humanas, mas também podem estar presentes em abrigos no peridomicílio. Ambos os sexos são encontrados em proporções semelhantes nestes espaços, que

são os locais onde vivem, obtêm seus alimentos, copulam e desovam. Estes mosquitos são capazes de acasalar em pequenos espaços o que os caracteriza como estenogâmicos. Apenas as fêmeas de *Ae. aegypti* têm o hábito hematófago, cujo repasto sanguíneo é necessário para a maturação de seus ovos. Os machos alimentam-se apenas de seiva de plantas e material açucarado (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

O período diurno é o momento de maior atividade hematofágica deste mosquito, preferencialmente no amanhecer e no crepúsculo vespertino, mas ele pode picar o homem, a sua principal fonte sanguínea, e, algumas vezes, até os animais domésticos, a qualquer horário do dia. As suas picadas geralmente acontecem em ambientes sombreados. O *Ae. aegypti* é um mosquito oportunista, portanto, embora raramente, ele também pode atacar no período da noite (BECKER et al., 2010).

Os pés e a parte inferior das pernas são as áreas do corpo humano mais procuradas para o repasto sanguíneo destes insetos (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). Os mosquitos conseguem detectar os humanos e outros vertebrados como fonte de alimentação sanguínea através substâncias voláteis emanadas pelos corpos destes hospedeiros, a distâncias máximas variando entre sete e 30 metros. Estes atraentes podem ser: dióxido de carbono, resultante da respiração; ácido láctico e octanol, liberados através da sudorese; e ácidos graxos produzidos pela flora bacteriana natural da pele humana, especialmente na área dos pés. Alterações químicas sutis nestes odores fazem com que diferentes espécies de hospedeiros e até mesmo diferentes indivíduos da mesma espécie tenham uma maior ou menor capacidade de atrair mosquitos. A visão também é importante para guiar estes insetos até os seus hospedeiros, sendo que os objetos de cores contrastantes e escuros ou em movimento são mais atraentes. Adicionalmente, a convecção de calor e humidade ao redor do corpo também contribuem para a aproximação dos mosquitos vetores (MULLEN; DURDEN, 2002).

A longa relação do *Ae. aegypti* com a espécie humana fez com que ele desenvolvesse certa habilidade para escapar de ser morto por suas vítimas no momento da hematofagia. Isso porque, quando o homem produz qualquer movimento, mesmo que suave, a fêmea deste mosquito o abandona imediatamente. Ela só volta a atacar ou procurar outra vítima, depois de cessado o iminente perigo de ser atingida. Esta particularidade tem grande importância médica, pois uma única fêmea de *Ae. aegypti* infectada por arbovírus pode, realizar várias alimentações curtas em diferentes hospedeiros e, assim, disseminar rapidamente os agentes infecciosos, enquanto procura alimentar-se satisfatoriamente de sangue (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

O acasalamento dos mosquitos adultos ocorre geralmente antes da realização do primeiro repasto sanguíneo. Após a cópula, os espermatozóides ficam depositados nas espermatecas das fêmeas e são utilizados paulatinamente para a fecundação durante o processo de postura dos ovos. As fêmeas de *Ae. aegypti* depositam seus ovos aos poucos e isoladamente em diferentes criadouros o que aumenta bastante a dispersão e sobrevivência da espécie (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). A oviposição nos criadouros é realizada bem próxima à lâmina de água (BECKER et al., 2010).

Após aproximadamente dois dias da deposição dos ovos, ocorre a eclosão das larvas de 1º estágio (L1) (BECKER et al., 2010). Estas sofrem sucessivas mudas e atingem os outros três estágios (L2, L3 e L4). As larvas de *Ae. aegypti* são aquáticas e demonstram bastante mobilidade, migrando constantemente na coluna de água para se alimentar de materiais em dispersão e para obter o oxigênio diretamente do ar através do sifão respiratório. Neste estágio do ciclo de vida, estes insetos são filtradores e se alimentam ativamente de detritos orgânicos, material suspenso e microorganismos (bactérias, fungos, algas e protozoários) presentes em seus habitats aquáticos (MULLEN; DURDEN, 2002).

Na fase de pupa, que resulta da metamorfose sofrida pela L4, estes insetos não necessitam mais de alimentação. A pupação ocorre oito dias após a oviposição (BECKER et al., 2010). Neste momento, as pupas são encontradas imóveis em contato com a superfície da água, mas quando perturbadas passam a apresentar bastante movimentação e procuram submergir como forma de proteção. Nesta fase ocorrem profundas transformações nos indivíduos, as quais resultam na formação de adultos alados, e conseqüente troca do habitat aquático para o terrestre (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

A metamorfose sofrida pela pupa resultará em insetos adultos alados que irão se utilizar da exúvia pupal como um local de repouso temporário para, a partir dela, iniciarem seu primeiro vôo e trocarem o habitat aquático para o terrestre. Finalizado este processo, estes insetos irão se dirigir ou permanecer no domicílio ou peridomicílio, buscando locais com pouca luz, nos quais possam abrigar-se e repousar antes de iniciarem suas atividades (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). A emergência dos adultos ocorre entre nove e 10 dias após a oviposição (BECKER et al., 2010). Fatores biológicos como o curto ciclo de vida, a alta fecundidade e as diferenças de hábitos alimentares entre as formas jovens e adultas, proporcionam a manutenção de elevadas densidades populacionais para as inúmeras espécie de mosquitos, a exemplo do *Ae. aegypti* (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

No que diz respeito ao *Ae. albopictus*, este mosquito é bastante semelhante biologicamente ao *Ae. aegypti*, diferindo mais acentuadamente quanto à algumas características

morfológicas e de comportamento. O *Ae. albopictus* é mais diversificado quanto à seleção do hospedeiro em que realiza a hematofagia, atacando mais frequentemente os humanos e as aves. Além disso, eles preferem viver no ambiente peridomiciliar, apresentando assim um leve grau de exofilia. O comparecimento no interior dos domicílios humanos ocorre apenas para realização do respasto sanguíneo. Conforme já mencionado, habitam áreas menos adensadas do que os mosquitos da espécie *Ae. aegypti* (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

### **2.4.3 Tipos de criadouros e ambientes favoráveis às espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus***

Os criadouros dos mosquitos são locais onde estes insetos realizam a postura de seus ovos e onde ocorre o desenvolvimento das suas formas imaturas (larvas e pupa). Estes podem ser naturais ou artificiais; permanentes, semipermanentes ou temporários (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). Tanto a espécie *Aedes aegypti* como *Ae. albopictus* realizam a oviposição em superfícies úmidas, bem próximas à linha da água, em locais sujeitos à inundação temporária (MULLEN; DURDEN, 2002). A água dos criadouros deve apresentar pouca movimentação ou ser estagnada, ter aspecto limpo, sem turbidez, com baixa salinidade e com pouca matéria orgânica em decomposição. Estes locais frequentemente são sombreados e com paredes ou fundo escuros. Ambas as espécies podem coexistir no mesmo tipo de criadouro, mas há particularidades para cada uma delas (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

A espécie *Ae. aegypti* tem como criadouros preferenciais os recipientes artificiais, que podem ser aqueles utilizados para o armazenamento de água para uso doméstico ou podem ser aqueles deixados a céu aberto pelo homem e preenchidos com água das chuvas. Estes são, geralmente, resíduos sólidos a céu aberto (latas, vidros, cacos e tampas de garrafas), pneus em desuso, pratos e vasos de plantas, bandejas de ar condicionado, fosso de elevador, calhas entupidas ou outros. Aqueles são representados por caixas d'água, tonéis, latões, galões e cisternas destampadas ou mal tampadas, piscinas e aquários abandonados, dentre outros (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

Já o *Ae. albopictus* tem predileção pelos criadouros naturais, a exemplo dos internódios de bambus, cascas de frutas, buracos em árvores (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994) e em rochas, fronde de palmeiras, bromélias, dentre outros (BECKER et al., 2010). Ele também pode ovipositar em recipientes artificiais abandonados em matas, plantações, e naqueles mesmos utilizados pela espécie *Ae. aegypti* nos ambientes peridomiciliares (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

Como os mosquitos adultos de ambas as espécies permanecem sempre próximos aos seus criadouros, os ambientes mais favoráveis para encontrar as formas aladas de *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, e, conseqüentemente, as fêmeas hematófagas, são justamente nas proximidades das localidades mencionadas anteriormente. A dispersão aproximada para um mosquito adulto da espécie *Ae. aegypti* conseguida através de seu próprio voo é estimada em um raio de até 500 metros de distância da moradia humana (BECKER et al., 2010).

#### **2.4.4 Importância médica das espécies *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus***

Algumas espécies de mosquitos apresentam importância médica devido à transmissão de patógenos ao homem durante o repasto sanguíneo. A atividade de hematofagia da fêmea destes insetos ocasiona inicialmente pequenas lesões na pele que podem resultar em infecções secundárias provocadas por bactérias. Além disso, o contato da saliva dos mosquitos com o sangue humano estimula a liberação de histamina que pode induzir a ocorrência de reações alérgicas. Contudo, o principal agravo ocasionado pela picada de mosquitos vetores é a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos (vírus, protozoários e nematoides) aos seres humanos (MULLEN; DURDEN, 2002).

A ampla distribuição mundial das espécies *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus* concomitantemente com aumento do comércio e das viagens globais têm sido fatores importantes para o aumento da ocorrência de arboviroses em todo o planeta, especialmente nas últimas três décadas. Arboviroses de importância médica como aquelas causadas pelos vírus da família Togaviridae (chikungunya) e da família Flaviviridae (dengue, febre amarela e Zika) têm se tornado motivos de grandes preocupações em decorrência da rápida disseminação e alto poder de comprometimento da saúde humana. Todos os quatro vírus mencionados são passíveis de serem transmitidos vetorialmente pelas espécies *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*. Adicionalmente, o mosquito *Ae. aegypti* também está envolvido na transmissão da febre do *Rift Valley*, que é atualmente uma das principais arboviroses zoonóticas emergentes (LETA et al., 2018).

No Brasil, a espécie *Ae. aegypti* é o inseto vetor responsável pelos surtos e epidemias recorrentes de dengue e pelas epidemias de chikungunya e de Zika ocorridas entre os anos de 2013 a 2017 (FERREIRA-DE-BRITO et al., 2016). O mosquito *Ae. aegypti* já foi o principal vetor da febre amarela aos humanos nas áreas urbanas brasileiras até a década de 1942, quando foi erradicado destes ambientes. Entretanto, tal vírus continua circulando em áreas silvestres do país, onde é transmitido por outros insetos (gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*), causando surtos esporádicos de febre amarela silvestre em humanos e epizootias em macacos e outros primatas.

Isso têm gerado uma alerta para o risco de reintrodução desta arboviroses nos ambientes urbanos e periurbanos onde há ampla distribuição do potencial vetor *Ae. aegypti* (POSSAS et al., 2018).

Já o *Ae. albopictus* é considerado vetor da dengue e foi sugerido como um provável vetor da Zika no nosso país (CHOUIN-CARNEIRO et al., 2016). Mais recentemente, mosquitos da espécie *Ae. albopictus* foram encontrados infectados com o vírus da febre amarela em áreas rurais no estado de Minas Gerais. Isso sugere que eles podem transmitir este patógeno tanto em ambientes rurais como serem vetores de ligação entre os ciclos silvestres e urbanos da febre amarela, entretanto, a capacidade vetorial ainda não foi confirmada (BRASIL, 2018b).

## 2.5 MEDIDAS DE PROTEÇÃO PESSOAL CONTRA MOSQUITOS VETORES

A utilização de medidas de proteção pessoal contra mosquitos é um componente fundamental para prevenção contra o incômodo causado por estes insetos e contra todas as doenças transmitidas por eles. Alguns exemplos destes métodos, que podem ser físicos ou químicos, são: mosquiteiros; repelentes tópicos; vestimentas que cubram a maior superfície corporal possível; hábitos de permanecer no interior das residências no horário preferencial de hematofagia das espécies vetoras; manter portas e janelas das residências fechadas, especialmente no período de maior atividade das espécies vetoras, dentre outros (BECKER et al., 2010).

Estas medidas podem ser utilizadas tanto para a proteção dos indivíduos como do ambiente em que eles residem ou frequentam. Habitantes e pessoas temporariamente expostas (exemplos: turistas, militares, missionários, dentre outros) a áreas com circulação de doenças transmitidas por mosquitos devem se proteger destes insetos (BECKER et al., 2010), especialmente nos momentos em que estejam acontecendo surtos e epidemias, como foi o caso da Zika entre os anos de 2015 e 2016 no Brasil. A adoção destes métodos e o investimento na proteção pessoal devem ocorrer, inclusive, nas áreas onde estejam em vigência programas locais e regionais de controle de mosquitos, nos quais se empregam, por exemplo, inseticidas químicos ou biológicos nos criadouro das larvas e a borrifação espacial adulticidas químicos contras as formas adultas aladas (BECKER et al., 2010).

Vale destacar, todavia, que os produtos disponibilizados comercialmente para a proteção pessoal devem ser desenvolvidos e avaliados cuidadosamente, bem como serem aprovados por um sistema nacional eficiente de certificação e controle; visto que, estas medidas de proteção serão utilizadas pelos usuários de maneira não supervisionada. Assim, eles precisam estar apropriadamente rotulados em todos os aspectos relativos ao manuseio e utilização seguros

(BECKER et al., 2010). No entanto, o que ocorre na realidade é que muitos destes produtos comerciais não são nem submetidos a testes de eficácia e segurança antes de chegarem ao mercado (PPAV WORKING GROUPS, 2011).

A escolha do método (ou da combinação deles) mais apropriado para a proteção contra mosquitos em nível individual não é uma questão unânime, pois ela deve levar em consideração fatores como: a gravidade das doenças transmitidas pelo mosquito na localidade em questão; a incidência e a prevalência na região (epidemias, surtos e períodos de baixa transmissão); o tempo de permanência na área de exposição (viajantes ou residentes, a época do ano, as modalidades e o tempo de duração da exposição); e as condições da pessoa que será exposta (idade, gravidez, patologias preexistentes) (PPAV WORKING GROUPS, 2011). Neste sentido, é fundamental se ter o conhecimento sobre os vários métodos de proteção disponíveis a fim de se avaliar a conveniência de utilizar as medidas mais apropriadas para cada situação de exposição, baseando-se na segurança, na eficácia e adequação de cada uma delas.

No que se refere especificamente às situações de epidemias de Zika, conforme aquelas ocorridas nos anos de 2015 e 2016 no Brasil, tanto o Ministério da Saúde quanto a Organização Mundial de Saúde (OMS) fizeram algumas recomendações direcionadas especificamente para gestantes. Estas visavam minimizar o contato delas com mosquitos vetores, conforme é possível se observar nos manuais e cartilhas disponibilizados por meio eletrônico. Ambas as instituições de saúde preconizaram que as gestantes residentes em ou viajantes para áreas de transmissão do ZIKV deveriam empregar e ser orientadas a adotar medidas de proteção pessoal contra os mosquitos vetores do vírus a fim de evitar o contato delas com estes insetos e conseqüentemente o risco de adquirirem a arbovirose em questão (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b; BRASIL, 2016b).

As medidas de proteção física recomendadas foram: a utilização de vestimentas que cobrissem a maior extensão corporal possível (por exemplo camisas de mangas longas, calças compridas, meias, sapatos fechados), sendo que deveria ser dada preferência às cores claras, uma vez que, as escuras atraem mais os mosquitos; o uso de mosquiteiros durante o período de repouso em qualquer momento do dia; e o emprego de telas e redes antimosquitos nas janelas e portas das residências. Já o método químico de proteção pessoal deveria ser o repelente tópico, cuja aprovação de comercialização tivesse sido autorizada pelo órgão de saúde competente da localidade (BRASIL, 2016b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b). As recomendações sobre a utilização segura e eficaz dos repelentes serão abordadas no item 2.8 adiante.

Além dos métodos para proteção do indivíduo previamente mencionados, há algumas outras medidas que podem ser empregadas para reduzir a densidade de mosquitos no ambiente da residência, de trabalho ou nos locais em que as gestantes frequentam. Isso pode ser feito por elas próprias ou por seus familiares e vizinhos através da identificação e destruição de possíveis criadouros de mosquitos nestes ambientes. Adicionalmente, é importante mencionar ainda que, devido ao potencial de transmissão sexual do ZIKV, os parceiros das mulheres grávidas que vivem ou retornam de áreas de transmissão ativa deste vírus devem sempre usar preservativos durante o ato sexual por todo o período gestacional (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018a).

Dentre as medidas de proteção especificadas acima, os repelentes tópicos são uma das mais seguras e eficazes para as gestantes, desde que sua comercialização tenha sido certificada por um órgão competente de saúde e que as recomendações dos fabricantes sejam respeitadas e seguidas (KOREN; MATSUI; BAILEY, 2003; MCGREADY et al., 2001; PATEL et al., 2016). Assim, o seu uso durante a epidemia brasileira de Zika (anos de 2015 e 2016), foi altamente estimulado e difundido pela mídia (CAYLÀ et al., 2016; CHANDRASEKARAN et al., 2017; CURRY et al., 2018; SOUTHWELL et al., 2016) e por materiais educativos disponibilizados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2016b, 2017b; TEIXEIRA et al., 2016). Tamanha é a importância dessa medida protetora que há projetos de lei específicos (PL 5461/2016 e PL 4587/2016) em tramitação no Brasil para promover a distribuição gratuita de repelentes para gestantes de baixa renda cadastradas em programas sociais do Governo Federal (BRASIL, 2016d).

## 2.6 DEFINIÇÃO SOBRE REPELENTES TÓPICOS E TIPOS DE COMPOSTOS ATIVOS

Os repelentes tópicos são produtos químicos, sintéticos ou naturais, para aplicação sobre a pele exposta ou sobre vestimentas (BROWN; HEBERT, 1997; STEFANI et al., 2009) cujo efeito é interromper as picadas de insetos hematófagos aos seres humanos, com potencial de minimizar, conseqüentemente, as chances de transmissões de doenças e de reduzir o incômodo causado por estes insetos. Apesar do amplo uso em todo mundo, os mecanismos exatos de ação desses compostos, ou seja, as maneiras pelas quais os repelentes afetam a atividade dos insetos ainda são incertos para a maioria deles e continuam sendo investigados (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015).

Há, contudo, alguns indícios de que os compostos químicos dos repelentes modifiquem ou bloqueiem a detecção olfativa de caïromônios humanos pelos mosquitos. Estes, conforme será

exemplificado adiante no item 2.7, são substâncias químicas de comunicação entre espécies diferentes que beneficiam o receptor (neste caso, os mosquitos), mas que prejudicam o produtor (nesta situação, os seres humanos) (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015). Outra hipótese é que os repelentes apresentem um gosto irritante a estes insetos, atuando duplamente por mecanismos táticos e cinéticos sobre os mosquitos (MILLER et al., 2009).

Atualmente os repelentes tópicos são comercializados mundialmente na forma de quatro tipos de componentes ativos sintéticos (DEET, DEPA icaridina e IR3535); um composto natural (PMD) (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015); e em menores porções como alguns tipos de óleos vegetais, a exemplo da citronela (*Cymbopogon nardus*), andiroba (*Carapa guianensis*), eucalipto (*Eucalyptus citriodora*), neen (*Azadirarachta indica*), ou outros (BROWN; HEBERT, 1997; STEFANI et al., 2009). Dentre os sintéticos, o DEET foi descoberto a partir do rastreamento de vários compostos candidatos; o DEPA como um derivado de uma estrutura química similar ao DEET; e o icaridina e o IR3535 foram desenvolvidos por modelagem molecular. Já o PMD é um composto botânico terpenóide derivado (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015). Os repelentes tópicos disponíveis no mercado brasileiro são compostos ativos à base de DEET, icaridina, IR3535 e óleo de citronela (STEFANI et al., 2009).

Entre todos os compostos sintéticos, o DEET é o mais antigo, sendo utilizado desde a década de 1950. Consequentemente é também o mais testado e estudado em artrópodes e humanos. Esta substância apresenta ampla eficácia com efeitos significativos contra diversas espécies de insetos dos grupos dos mosquitos Culicídeos (dos gêneros *Aedes* e *Culex*), maruins (Ceratopogonídeos), pulgas, flebotomídeos, simulídeos moscas tsé-tsé, mutuca (Tabanídeos), entre outros (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015). Os repelentes à base de DEET são considerados o padrão-ouro se comparado aos outros componentes ativos disponíveis no mercado e têm um amplo histórico de segurança à saúde humana, quando aplicado corretamente (PATEL et al., 2016), incluindo o uso por crianças e mulheres grávidas (MCGREADY et al., 2001). As principais vantagens deles são, então, menor custo de aquisição quando comparado a outros compostos ativos, a segurança (quando utilizado corretamente), e os amplos espectros de proteção e de históricos de registro de avaliação (vantagens e limitações bem documentados na literatura científica). As principais desvantagens são a grande oleosidade, odor forte, ser irritante aos olhos, ser capaz de derreter materiais plásticos e apresentar baixa eficácia contra triatomídeos, piolhos e mosquitos do gênero *Anopheles*, vetores da malária (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015).

Os tipos de formulações dos produtos comerciais afetam bastante o nível de absorção do DEET pelo organismo humano, sendo que as formulações alcoólicas são aquelas absorvidas

em maior extensão equanto que as formulações em lipossomas são as que tem a absorção mínima. Nas formulações típicas comercializadas, a toxicidade do DEET é baixa, nas quais apenas aproximadamente 10 a 15% do composto presente penetra através da pele, sendo metabolizado e excretado pelas vias urinárias (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015). Resíduos de DEET também já foram encontrados, inclusive, no sangue fetal de mães usuárias de repelentes com DEET, contudo nenhum efeito adverso no desenvolvimento fetal e até um ano após o nascimento foram observados (MCGREADY et al., 2001). Irritações dérmicas são alguns dos problemas relatados pela utilização de repelentes com DEET, especialmente quando as superfícies corporais são obstruídas por vestimentas ou objetos impermeáveis. A neurotoxicidade é outro possível efeito adverso causado pelo DEET, sendo reportado mais frequentemente em usuários expostos a doses extremas (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015) ou quando ingerido via oral por vítimas de suicídio (TENENBEIN, 1987) e acidentalmente por crianças (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015).

O composto DEPA apresenta uma eficácia bastante semelhante à do DEET em relação às espécies de insetos sensíveis à ação deste. Apesar de ser considerada uma substância segura para uso tópico em humanos, demonstrando efeito também se aplicado sobre as vestimentas, ela exibe uma maior toxicidade em comparação ao DEET, tanto para ingestão por via oral como pelo poder de causar irritação nas membranas mucosas. Uma vantagem dos produtos à base de DEPA é que os seus custos são ainda inferiores aos do DEET. Esta substância é bastante utilizada na Índia (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015).

O IR3535 começou a ser utilizado na Europa após os anos de 1980 e foi introduzido nos Estados Unidos em 1999. Ele tem ação contra carrapatos, mosquitos, mutuca (Tabanídeos), dentre outros. O IR3535 tem como vantagens a segurança à saúde humana, um considerável espectro de ação para espécies hematófagas, apresenta um odor fraco, tem textura não oleosa (é o composto mais miscível com a água dentre todos os repelentes, sendo quase indetectável após a secagem) e não dissolve plásticos. A eficácia, contudo, é falha em baixas concentrações. Ainda não há relatos de reações adversas a este composto ativo em humanos. Os estudos experimentais com animais não observaram irritação dérmica em ratos, mas se verificou a ocorrência de irritação ocular em coelhos (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015).

A substância icaridina chegou ao mercado europeu em 2001 e aos Estados Unidos no ano de 2005. Este composto ativo apresenta excelente eficácia e atua sobre um espectro de insetos quase tão amplo como o DEET (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015). Tamanha a relevância da icaridina que este composto é sugerido como a segunda opção de escolha após o DEET (PATEL et al., 2016). Estudos toxicológicos com animais indicaram que o uso de icaridina

é seguro, sendo que doses elevadas do composto, apesar de não resultarem em efeitos adversos ao sistema nervoso de animais, causaram danos hepáticos e renais. Há apenas um único registro publicado apontando a alergia de contato como efeito adverso associado ao uso de repelentes à base de icaridina (CORAZZA et al., 2005). As margens de segurança para efeitos tóxicos agudos da exposição a repelentes com icaridina são mais amplas do que para os efeitos crônicos ou subcrônicos (ANTWI; SHAMA; PETERSON, 2008). As vantagens da icaridina são segurança, eficácia, odor menos desagradável do que os produtos com DEET, pouca oleosidade e não ter a capacidade de dissolver plásticos. As desvantagens são o alto custo (eles são os compostos ativos mais caros dentre os repelentes), há poucas evidências científicas sobre as experiências com a sua utilização, e são pouco eficazes contra maruins (Ceratopogonídeos), carrapatos e mosquitos *Anopheles* (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015).

O PMD é um componente botânico derivado do eucalipto-limão (*Corymbia citriodora*), que pode ser sintetizado artificialmente, extraído diretamente da referida planta ou produzido a partir da mistura de terpenos de outras espécies vegetais relacionadas (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015). A eficácia do PMD contra mosquitos é semelhante à do DEET (GOODYER et al., 2010), mas superior contra mosquitos do gênero *Anopheles* e maruins (Ceratopogonídeos) (HILL et al., 2007). Embora haja indicações toxicológicas favoráveis à utilização de PMD em baixas concentrações para os humanos, os produtos concentrados são enquadrados na categoria de veneno pela *Environmental Protection Agency* (EPA) dos Estados Unidos, uma vez que tal substância é extremamente danosa aos olhos. Este composto ativo é muito usado como repelente na China, onde é denominado de *Quwenling*. As vantagens do PMD é que ele é o melhor repelente contra mosquitos do gênero *Anopheles* e também é bastante eficiente contra carrapatos. Como limitação, está é uma substância pouco estudada, com odor muito forte e é extremamente danosa aos olhos (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015).

Por fim, os óleos naturais são os tipos de repelentes mais antigos que se tem conhecimento. Inúmeras espécies vegetais já foram empregadas com este propósito apresentando moderada eficácia (FRADIN; DAY, 2002), contudo com ação de curta duração (alguns minutos ou poucas horas) devido à alta volatilidade destes compostos (FRADIN, 1998). Os repelentes tópicos naturais são constituídos por essências de ervas, frutas cítricas, citronela, coco, soja, eucalipto, cedro, gerânio, hortelã e melissa, dentre outros (FRADIN; DAY, 2002). No Brasil, os repelentes à base de citronela são os produtos naturais mais frequentemente encontrados no mercado (STEFANI et al., 2009).

## 2.7 FATORES DE INTERFERÊNCIA NA EFICÁCIA DOS REPELENTES TÓPICOS

Os repelentes tópicos devem apresentar um grau ótimo de volatilidade, possibilitando que uma concentração eficaz de vapor repelente seja mantida na superfície da pele, de modo que a sua eficácia não seja perdida rapidamente pela evaporação (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015). Entretanto, o nível de eficácia destes produtos pode variar de acordo com vários fatores de interferência, os quais fazem com que a cobertura de proteção não seja igual para todos os usuários (STEFANI et al., 2009). Estes fatores são: predisposição individual decorrente de substâncias exaladas pela respiração e pelo suor (ácido láctico, dióxido de carbono, 1-octen-3-ol, entre outros), os chamados caimônios humanos; existência de condições de risco para picadas (presença de eczema, sexo masculino, idade adulta, ingestão de álcool, uso vestimentas escuras, umidade, clima quente e úmido, outros); o tempo de proteção do repelente pode ser reduzido em até 50% a cada 10°C de aumento na temperatura do ambiente; ambientes com vento reduzem a eficácia dos repelentes; remoção do produto pela abrasão com roupas e superfícies, pelo contato com água, chuva e suor; a frequência e uniformidade da aplicação; o número e as espécies de mosquitos que tentam realizar a hematofagia no dado local; e o nível de atividade do hospedeiro em potencial (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015; STEFANI et al., 2009).

## 2.8 RECOMENDAÇÕES GERAIS DE USO DOS REPELENTES TÓPICOS

Uma das recomendações iniciais para se fazer o uso adequado e seguro de repelentes tópicos é verificar se os produtos foram aprovados pela órgão ou autoridade de saúde competente da determinada localidade. Isso porque um repelente registrado já foi testado quanto à segurança e à eficácia, tendo a sua legitimidade comprovada. Outra recomendação fundamental é observar e seguir os direcionamentos dos rótulos dos produtos comerciais, pois eles sintetizam como o repelente deve ser utilizado. Parte das instruções orientam sobre a maneira correta de usar para se atingir uma melhor eficácia (mais proteção contra os mosquitos) e a outra parte aborda questões relativas às maneiras de se usar estes compostos de forma mais segura (evitar os efeitos adversos e a exposição excessiva), sendo que algumas delas têm a culpa função (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b).

As orientações para a melhoria da eficácia dos repelentes compreendem: 1) utilização somente nas áreas expostas do corpo, mas, se necessário, podem ser usados sobre as vestimentas; 2) homogeneidade na aplicação, visto que, a ação de repelência tem abrangência de apenas

aproximadamente 4 cm da região onde o produto foi passado; 3) no caso de ter havido exposição à água, incluindo a chuva, os repelentes são rapidamente removidos da superfície da pele e deverão ser reaplicados; 4) fatores como a alta temperatura e umidade do ambiente diminuem o efeito do repelente, fazendo necessária a sua reaplicação; 5) evitar a abrasão da pele com superfícies e objetos, pois isso promove a retirada dos repelentes do corpo; 6) necessidade de reaplicação, pois pode haver ataques pelos mosquitos mesmo que ainda não tenha sido atingido o tempo do término da ação prevista pelo fabricante (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015; STEFANI et al., 2009;).

Outra questão bastante importante para se obter uma ação adequada dos repelentes é verificar a concentração do princípio ativo de cada produto, pois isso está diretamente relacionado ao tempo de ação contra os mosquitos. Maiores concentrações dos componentes ativos fornecem uma proteção mais duradoura contra as picadas, ou seja, maior será o tempo de repelência e menor será a quantidade de reaplicação. Geralmente, produtos com altas concentrações são mais apropriados para situações em que há uma grande densidade vetores e nas localidades onde existe um alto risco de infecção por patógenos transmitidos pelos mosquitos (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015). Especificamente, contra as espécies *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus*, é recomendado que se utilize preferencialmente repelentes à base de DEET com concentrações mínimas de 20% (repelência até 12 horas). A segunda opção seriam os repelentes à base de icaridina entre 10% a 20% (repelência até 6 horas) seguido pelos de IR3535 com concentrações entre 15% e 20% (repelência até 6 horas) a fim de se garantir uma proteção segura contra as picadas destes mosquitos (PATEL et al., 2016).

Algumas das instruções referentes ao uso seguro dos repelentes, ou seja, aos cuidados para minimizar a exposição excessiva e a ocorrência de eventos adversos seriam: 1) a aplicação deve ser feita apenas conforme a necessidade, se houver risco de exposição aos mosquitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b); 2) nunca aplicar estes produtos sobre a pele danificada, lesionada, irritada ou queimada pelo sol; 3) é aconselhável retirar os repelentes do corpo (lavar a região) e trocar as roupas em que foram aplicados estes produtos quando não houver mais a ameaça de ataques pelos mosquitos; 4) evitar aplicar os repelentes em áreas corporais desnecessárias (por exemplo, se a região já estiver coberta e protegida pelas roupas ou calçados); 5) lavar as mãos após a aplicação dos repelentes ou utilizar produtos que não fiquem aderidos à palma das mãos (por exemplo as formulação de spray e aerossol); 6) evitar o contato dos produtos com olhos, narinas e ouvidos; 7) os repelentes não devem ser aplicados em momentos de alimentação (para evitar o contato com os produtos alimentícios); 8) e nem antes de dormir ou, se já estiver no corpo, deve ser feita a retirada antes de se deitar; 9) para o uso na

face, primeiramente deve-se aplicar o repelente nas mãos e depois espalhar pelo rosto cuidadosamente; 10) evitar reaplicações frequentes desnecessárias (devendo isso ser feito apenas conforme o risco de exposição e respeitando o limite de tempo e o número máximos de aplicações especificados pelo fabricante); 11) testar o produto em uma pequena área do corpo antes da utilização para verificar a ocorrência de reações alérgicas; 12) não utilizar repelentes concomitantemente com protetores solares pelo risco do aumento da absorção sistêmica dos compostos químicos e conseqüentemente aumento da toxicidade; 13) repelentes para animais não devem ser utilizados por humanos e vice-versa; 14) não permitir que crianças manipulem ou apliquem os repelentes por si mesmas (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015; STEFANI et al., 2009).

Neste sentido, não existe uma unanimidade para se definir qual o melhor repelente para ser utilizado por gestantes durante as epidemias ZIKV. Isso porque a busca pelo repelente tópico correto para cada indivíduo depende do objetivo da proteção, do contexto e do tempo em que a pessoa será exposta. Além disso, a escolha do produto também depende da satisfação com os resultados e da aceitabilidade ao repelente. A preferência individual pela sensação na pele, odor e facilidade de aplicação são importantes, pois, se a gestante não estiver satisfeita com as características de aplicação do produto, terminará não utilizando o repelente. Vale ressaltar ainda que os repelentes tópicos não devem ser utilizados como a única medida de proteção e sim associados a outros métodos, uma vez que, os mesmos são passíveis de falhas e fatores de interferência conforme mencionado anteriormente (DEBBOUN; FRANCES; STRICKMAN, 2015).

## 2.9 SEGURANÇA E TOXICIDADE DOS REPELENTES TÓPICOS

A segurança do uso de repelentes tópicos na gravidez humana é sugerida por um único estudo (ensaio clínico randomizado e duplo-cego) que avaliou o uso regular de repelentes à base de DEET durante o segundo e o terceiro trimestres gestacionais. Neste não foram observados efeitos adversos significativos, sejam neurológicos, gastrointestinais ou dermatológicos, nas mulheres que utilizaram tal substância durante a gestação. Também não houve alterações na sobrevivência fetal, no crescimento ou no desenvolvimento desde o nascimento até um ano de vida das crianças cujas mães utilizaram repelentes; apesar do DEET ter conseguido cruzar a barreira placentária e ter sido detectado em algumas amostras de cordão umbilical. Assim, o referido trabalho sugere que o risco do DEET se acumular no feto é baixo, sendo esta substância segura

para ser utilizada nos dois últimos trimestres de gravidez, contudo, mais estudos são necessários para avaliar o uso no primeiro trimestre (MCGREADY et al., 2001).

Adicionalmente ao trabalho mencionado, há alguns estudos experimentais com animais (ratos e coelhos) durante o período gestacional em que se atestou a segurança para a utilização dos repelentes tópicos à base de DEET e icaridina na gravidez, pois nenhum deles resultou em toxicidade fetal para as doses administradas por via dérmica (ASTROFF et al., 1999, 2000; SNODGRASS; NELSON; WEEKS, 1982). Por outro lado, se observaram alguns problemas dermatológicos leves em animais adultos expostos à icaridina (ASTROFF et al., 1999, 2000); e indícios de toxicidade materna por este mesmo composto, a exemplo de alterações no ganho de peso e no consumo de alimentos, aumento no peso de fígados de ratos e fezes amolecidas em coelhos (ASTROFF et al., 2000).

Outros estudos de experimentação animal sobre a toxicidade do DEET na gravidez, mas cujas vias de administração foram a injeção subcutânea (WRIGHT et al., 1992) e por gavagem (SCHOENIG et al., 1994), também sugeriram que os repelentes não acarretam problemas significativos à prole. Contudo, a administração do DEET por estas vias não habituais, que promove uma maior absorção sistêmica do composto químico, ocasionaram indícios de neurotoxicidade em ratos adultos (WRIGHT et al., 1992); e toxicidade materna em ratos e coelhos, com redução no ganho de peso corporal e no consumo de alimentos, além de alguns casos de morte (SCHOENIG et al., 1994).

Apesar da segurança fetal pelo uso materno de repelentes tópicos na gravidez, que é sugerida tanto pelo estudo humano como pelos trabalhos com experimentação animal, são encontrados na literatura científica alguns trabalhos reportando eventos adversos ao uso de repelentes na população em geral. Estes compreenderam efeitos dérmicos (erupção cutânea, prurido, vermelhidão, ressecamento, edema) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1989; ROLAND; JAN; RIGG, 1985), gástricos (náusea, vômito, distensão abdominal, hepatite tóxica) (HENG et al., 2017; KONOVALOV; ROMANOV, 1980), respiratórios (dispnéia), neurológicos (cefaléia, agitação, fadiga, tontura, convulsão, ataxia, coma) (BRIASSOULIS; NARLIOGLOU; HATZIS, 2001; OSIMITZ et al., 2010) e até relatos de morte (DE GARBINO; LABORDE, 1983; HEICK et al., 1980; TENENBEIN, 1987; ZADIKOFF, 1979). Entretanto, geralmente, estas ocorrências são registradas nos casos de exposição prolongada (EDWARDS; JOHNSON, 1987; GOODYER; BEHRENS, 1998; OSIMITZ et al., 2010; ZADIKOFF, 1979), em altas doses ou por vias de administração não convencionais, a exemplo da via oral em casos de tentativas de suicídios (HENG et al., 2017; TENENBEIN, 1987)

e ingestão acidental, especialmente por crianças (KONOVALOV; ROMANOV, 1980; OSIMITZ et al., 2010; TENENBEIN, 1987; ZADIKOFF, 1979).

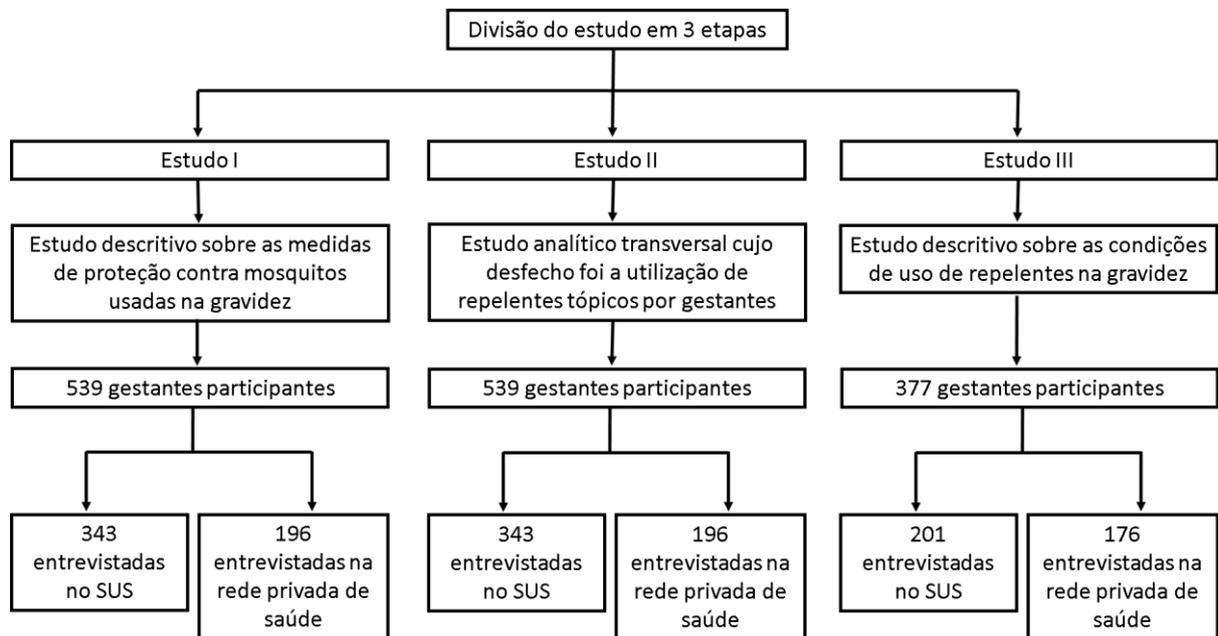
Neste sentido, apesar das poucas evidências científicas sobre a segurança da utilização de repelentes tópicos durante a gravidez humana, especialmente no primeiro trimestre gestacional, tem sido considerado mais prudente usar corriqueiramente tais produtos apenas nas localidades com circulação ativa do ZIKV e com altas densidades de mosquitos. Esta medida é mais uma maneira de evitar ou reduzir o contato com os insetos e, por conseguinte, diminuir o risco de ocorrência da infecção por arbovírus e, conseqüentemente, outros agravos associados, a exemplo das síndromes congênita de Zika e de Guillain-Barré (PILEGGI et al., 2016). Entretanto, para minimizar as chances de problemas associados à toxicidade dos repelentes, é fundamental seguir as instruções presentes nos rótulos dos produtos escolhidos e aplicá-los de maneira parcimoniosa conforme a necessidade de cada contexto específico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b).

### 3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Este trabalho foi dividido em três seções de acordo com os tipos de estudos epidemiológicos abordados: um observacional descritivo (estudo I) sobre as medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez; um observacional analítico transversal (estudo II) cujo desfecho foi a utilização de repelentes tópicos por gestantes; e um observacional descritivo (estudo III) sobre as condições de uso de repelentes na gravidez (Figura 2).

**Figura 2** - Divisão esquemática das etapas do estudo.



#### 3.2 PERÍODO E LOCAL DE ESTUDO

As entrevistas com as participantes deste estudo foram realizadas entre 25 de julho e 20 de dezembro de 2016 em cinco unidades de saúde na cidade de Recife/PE. Foram elas: Ambulatório da Policlínica e Maternidade Professor Barros Lima; e Ambulatório de Pré-natal e Ginecologia do Hospital das Clínicas/UFPE, ambos pertencentes ao SUS (Sistema Único de Saúde), sendo a primeira de gestão municipal e a segunda de gestão federal; a Clínica de Ginecologia e Obstetrícia Ginomater; Clínica Mulher Imagem (Professor Etevaldo Leite de

Araújo); e Unidade de Cardiologia e Medicina Fetal do Real Hospital Português, sendo estes três últimos pertencentes à rede privada de saúde.

Ambas as unidades do SUS realizam atendimento a gestantes de risco habitual e alto risco, porém, a da esfera municipal atende apenas residentes no município de Recife e a da esfera federal atende mulheres de toda a rede de saúde do Estado de Pernambuco. Em relação às três clínicas de assistência à saúde da rede privada, a primeira delas realiza atendimento pré-natal periódico mensal e as outras duas últimas realizam exames de ultrassonografia obstétrica, incluindo o ecocardiograma fetal. Todas as três prestam assistência a grávidas independente da complexidade do atendimento.

### 3.3 AMOSTRAGEM

#### 3.3.1 Procedimento de amostragem e tamanho amostral

Foi obtida uma amostra não probabilística de conveniência, constituída por mulheres gestantes que realizaram acompanhamento pré-natal ou exames complementares no município do Recife/PE em uma das cinco unidades de saúde selecionadas e que concordaram em participar livremente da pesquisa. Neste trabalho, foram avaliadas diversas medidas de proteção contra mosquitos utilizadas na gravidez durante a epidemia de Zika em Pernambuco. O uso de repelentes tópicos foi focado mais detalhadamente no estudo descritivo, sendo também o desfecho do estudo analítico transversal. Foram consideradas como usuárias de repelentes somente aquelas gestantes que utilizaram esses produtos pelo menos uma vez por semana, aplicando-os em uma ou mais vezes durante cada dia. Esta frequência semanal de utilização também se aplica aos outros métodos de proteção.

Assim, o tamanho amostral deste trabalho foi calculado baseado numa população finita (mulheres gestantes), uma vez que, não se conhecia o percentual de grávidas expostas ou de não expostas com o desfecho (uso de repelentes) e de risco. Em nossos cálculos, que foram realizados através do *Statcalc* do programa EpiInfo® versão 7.2.1.0 (EPIINFO, 2016), foi utilizada uma frequência de uso de repelente de 81,7% (2230/2730), descrita para uma comunidade residente em área endêmica para malária no Camboja. Esta doença também está associada a desfechos adversos da gravidez (GRYSEELS et al., 2015). O tamanho amostral mínimo obtido foi de 232 para um erro de 5% e um nível de significância de 95%. No entanto, adicionamos 10% ao valor mínimo para compensar eventuais perdas e incompletudes dos questionários. Assim, o número

de amostras foi estimado em 256 participantes. Todavia, o tamanho final da nossa amostra foi de 539 mulheres grávidas, devido ao alto interesse de participação nesta pesquisa.

O número de voluntárias no estudo I (descritivo sobre as medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez) e no II (analítico transversal cujo desfecho foi a utilização de repelentes tópicos por gestantes) foi de 539 gestantes ao passo que no estudo III (descritivo sobre as condições de uso de repelentes na gravidez) foi de 377 mulheres, pois nesta última abordagem foram incluídas apenas as grávidas que afirmaram utilizar repelentes tópicos (Figura 2). Adicionalmente, no que se refere às análises apenas das perguntas 68 e 69 do nosso questionário para o estudo II, incluímos as respostas de apenas 365 e 368 mulheres grávidas, respectivamente, ao invés das 539 entrevistadas. Isto porque, ambos os questionamentos só foram inseridos posteriormente ao início das primeiras entrevistas.

### **3.3.2 Critérios de elegibilidade**

- Critérios de inclusão:

- a) Gestante em qualquer trimestre da gravidez;
- b) Estar realizando atendimento pré-natal, exames periódicos de ultrassonografia obstétrica ou ecocardiograma fetal em uma das cinco unidades de saúde selecionadas.

- Critérios de exclusão:

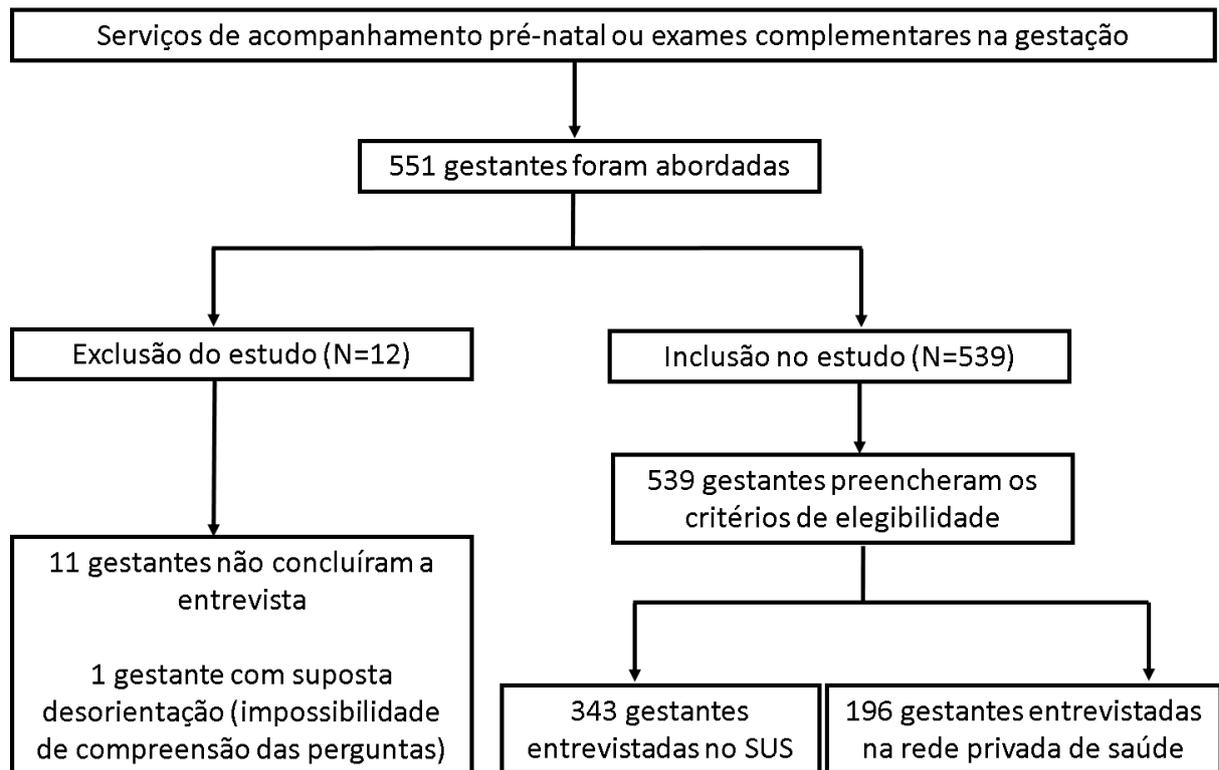
- a) Impossibilidade de compreensão das perguntas (gestantes com supostas desorientações).
- b) Incompletude da entrevista.

### **3.3.3 Procedimentos para captação das participantes**

As gestantes que aguardavam por atendimento obstétrico pré-natal ou por exames complementares (ultrassonografia obstétrica ou ecocardiograma fetal) foram identificadas pela pesquisadora principal (mestre em saúde pública) e pelos entrevistadores (uma estudante de graduação em saúde coletiva e um estudante de graduação em ciências biológicas) na sala de espera de cada uma das cinco unidades saúde selecionadas para a pesquisa. Após a identificação, foram aplicados os critérios de elegibilidade e apenas as pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram consideradas elegíveis para o estudo. As mesmas foram convidadas a participar da pesquisa, quando fizemos uma breve explanação sobre o nosso projeto, além de esclarecermos as dúvidas das gestantes (Figura 3). Após a concordância de participação

voluntária neste estudo, tais mulheres assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e responderam ao instrumento de coleta de dados. Foram excluídas da pesquisa 11 gestantes que não conseguiram concluir as entrevistas, pois foram chamadas para o atendimento, e uma grávida com suposta desorientação (Figura 3).

**Figura 3** - Fluxograma de captação das gestantes.



### 3.4 COLETA DE DADOS

#### 3.4.1 Instrumento de coleta dos dados

Os dados foram coletados através de um questionário estruturado (Apêndice A), composto por 69 perguntas, dentre questões fechadas e abertas, e agrupadas em blocos de acordo com as variáveis: 1) gerais e biológicas; 2) hábitos relativos à proteção contra mosquitos; 3) hábitos de uso de repelentes tópicos; 4) relacionadas ao domicílio; 5) relacionadas ao peridomicílio; 6) do nível socioeconômico; 7) relacionadas à assistência à saúde direcionadas apenas às pacientes do SUS; 8) relacionadas à promoção da saúde direcionadas apenas às

pacientes do SUS; 9) relacionadas à infecção por arboviroses; 10) relacionada à educação popular em saúde. Tal instrumento de coleta de dados foi preenchido apenas pelos entrevistadores.

### 3.4.2 Procedimento para coleta dos dados

As pacientes gestantes foram abordadas uma única vez enquanto aguardavam pelo atendimento médico em uma das cinco unidades de saúde já mencionadas para responderem às perguntas do instrumento de coleta de dados. As informações colhidas foram registradas manualmente em questionários impressos. A equipe de coleta foi composta por três entrevistadores e cada um dispôs de questionários; TCLE e TALE; uma pasta contendo os recipientes dos principais repelentes tópicos disponíveis no mercado, em suas várias formas de apresentação (*spray*, loção, creme e aerossol); e uma seringa plástica descartável (5 ml) para mensurar o volume de repelente usado por cada paciente.

Os entrevistadores foram capacitados para a aplicação do questionário e instruídos sobre os tipos, formas de apresentação e aferição do volume dos principais repelentes tópicos comercializados no município de Recife/PE. Para melhor fidedignidade do volume empregado de repelente, utilizou-se a seringa descartável na quantificação. O coordenador sempre esteve presente durante as entrevistas, a fim de acompanhar e esclarecer quaisquer dúvidas. Ao final de cada dia de entrevista, os questionários devidamente preenchidos eram revisados pelo coordenador do projeto e, quando necessário, corrigidas quaisquer inconsistências.

### 3.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO I - DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ)

Foram investigadas 33 variáveis no estudo I – descritivo (medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez) que estão especificadas no Quadro 1 e definidas detalhadamente no Apêndice B. As variáveis relativas às características biológicas e obstétricas das gestantes foram do tipo numérica (quantitativa) discreta e categórica (qualitativa) ordinal policotômica, respectivamente. As variáveis referentes às características socioeconômicas das participantes foram do tipo categórica (qualitativa) ordinal policotômica, categórica (qualitativa) nominal policotômica, categórica (qualitativa) nominal dicotômica e categórica (qualitativa) nominal policotômica, respectivamente, para escolaridade, ocupação, tipo de sistema de saúde utilizado para o acompanhamento pré-natal, e renda *per-capita* familiar mensal.

As variáveis avaliadas das características do ambiente das residências das gestantes compreenderam variáveis categóricas (qualitativa) nominal dicotômica e categóricas (qualitativa) nominal policotômica. Todas as seis variáveis referentes ao domicílio e as quatro relativas ao peridomicílio incluíram condições ambientais que poderiam favorecer a presença de mosquitos nestes ambientes. As características dos domicílios mais propensos à presença destes insetos foram: moradia do tipo casa; aqueles com proveniência da água de abastecimento por rede de distribuição pública ou caminhão-pipa; com intermitência no abastecimento de água semanal por seis dias ou menos; cuja destinação de efluentes domésticos fosse à céu ou por fossa; em que houvesse armazenamento intradomiciliar de água em baldes, bacias, toneis, outros; e em que houvesse cultivo intradomiciliar de plantas. As condições dos peridomicílios mais favoráveis aos mosquitos foram aqueles com: a destinação do lixo por incineração/soterramento ou a céu aberto; a existência de locais com acúmulo e/ou circulação de água; a existência de edificações/terrenos abandonados e/ou em obras; e de locais com vegetação.

As variáveis referentes às medidas de proteção contra mosquitos foram tratadas de maneira independente, ou seja, cada método correspondeu a uma variável cuja análise foi feita de maneira dicotômica (sim ou não). Assim, cada uma das medidas correspondeu a uma variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica.

**Quadro 1** - Variáveis investigadas no estudo I – descritivo (medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez).

<b>VARIÁVEIS DO ESTUDO I – DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ)</b>			
Características das gestantes	Biológicas		Idade
			Trimestre gestacional
	Socioeconômicas		Escolaridade
			Ocupação
			Renda <i>per-capita</i> familiar mensal
		Tipo de sistema de saúde para o acompanhamento pré-natal	
Características do ambiente das residências das gestantes	Domicílio		Tipo de moradia
			Proveniência da água de abastecimento
			Frequência de abastecimento de água
			Tipo de destinação de efluentes domésticos
			Armazenamento de água no interior da moradia
	Peridomicílio		Cultivo de plantas no interior da moradia
			Coleta de lixo
			Existência de edificações/ terrenos abandonados e/ou em obras
			Locais com acúmulo e/ou circulação de água
			Locais em com vegetação
Medidas de proteção contra mosquitos			Ar condicionado (uso intradomiciliar)
			Armadilha luminosa
			Cultivo plantas ou borrifação intradomiciliar de extratos vegetais
			Hidratante e/ou óleo corporal
			Inseticida químico de ambiente (tipo aerossol)

	Inseticida químico de ambiente (tipo espiral/ sentinela)
	Inseticida químico de ambiente (tipo pastilha ou líquido)
	Mosquiteiro
	Raquete elétrica
	Repelente tópico caseiro (cravo, canela, outros)
	Repelente tópico sintético ou natural
	Repelentes sonoros
	Roupas compridas
	Telas antimosquito
	Velas ou incensos aromatizados
	Ventilador (uso intradomiciliar)
	Vestimentas impregnadas com permetrina

### 3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO II - ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ)

Foram investigadas 18 variáveis no estudo II – analítico transversal (fatores associados ao uso de repelentes na gravidez) que estão especificadas no Quadro 2 e definidas detalhadamente no Apêndice C. Todas as variáveis da abordagem analítico transversal (estudo II) foram categóricas (qualitativa) nominais dicotômicas. Nesta parte do trabalho foram utilizadas as mesmas variáveis da abordagem descritiva do estudo I referentes às características das gestantes e de seus ambientes residencial e peridomiciliar. Nesta etapa do trabalho, entretanto, aquelas que eram policotômicas foram transformadas em variáveis dicotômicas e as numéricas foram categorizadas de maneira dicotômica, conforme apresentado nos resultados.

**Quadro 2** - Variáveis investigadas no estudo II – analítico transversal (fatores associados ao uso de repelentes na gravidez).

VARIÁVEIS DO ESTUDO II – ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ)		
Características das gestantes	Biológicas	Idade
	Obstétricas	Trimestre gestacional
	Socioeconômicas	Escolaridade
		Situação na ocupação ou emprego
		Tipo de ocupação ou profissão
		Renda <i>per-capita</i> familiar mensal
	Tipo de sistema de saúde para o acompanhamento pré-natal	
Características ambientais residenciais das gestantes	Domicílio	Tipo de moradia
		Proveniência da água de abastecimento
		Frequência de abastecimento de água
		Tipo de destinação de efluentes domésticos
		Armazenamento de água no interior da moradia
		Cultivo de plantas no interior da moradia
	Peridomicílio	Coleta de lixo
		Existência de edificações/ terrenos abandonados e/ou em obras
		Locais com acúmulo e/ou circulação de água
		Locais em com vegetação

Medidas de proteção contra mosquitos	Repelente tópico sintético ou natural
--------------------------------------	---------------------------------------

Adicionalmente, incluímos uma análise descritiva em relação às duas últimas perguntas abertas no nosso questionário (“Você acha importante o uso do repelente? Por quê?”; e “Você usa repelente? Por quê?”). Isso foi feito para aprimorar as discussões relativas às explicações sobre porquê as mulheres optaram por usar o repelente na gravidez durante a epidemia de ZIKV em Pernambuco. A partir da análise das falas, as respostas semelhantes e equivalentes foram agrupadas em categorias específicas as quais foram descritas e detalhadas no item dos resultados. As variáveis referentes a tais perguntas foram variáveis categóricas (qualitativa) de escala nominal.

### 3.7 VARIÁVEIS DO ESTUDO III - DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTES NA GRAVIDEZ)

Foram investigadas 35 variáveis no estudo III – descritivo (condições de uso de repelentes na gravidez) que estão especificadas no Quadro 3 e definidas detalhadamente no Apêndice D. Nesta terceira parte do trabalho foram utilizadas as mesmas variáveis da abordagem descritiva do estudo I referentes às características das gestantes e de seus ambientes residencial e peridomiciliar. Entretanto, incluímos apenas os dados das entrevistadas que afirmaram usar repelente tópico na gravidez, uma vez que, o objetivo do estudo III se restringiu às descrições sobre as condições de uso do repelente. Isso excluiu as gestantes não usuárias. As definições de cada variável exclusiva do estudo III estão detalhadas no Apêndice D.

**Quadro 3** - Variáveis investigadas no estudo III – descritivo (condições de uso de repelentes na gravidez).

<b>VARIÁVEIS DO ESTUDO III – DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTES NA GRAVIDEZ)</b>		
Características das gestantes	Biológicas	Idade
	Obstétricas	Trimestre gestacional
	Socioeconômicas	Escolaridade
		Ocupação
		Renda <i>per-capita</i> familiar mensal
Tipo de sistema de saúde para o acompanhamento pré-natal		
Características ambientais das residências das gestantes	Domicílio	Tipo de moradia
		Proveniência da água de abastecimento
		Frequência de abastecimento de água
		Tipo de destinação de efluentes domésticos
		Armazenamento de água no interior da moradia
		Cultivo de plantas no interior da moradia
	Peridomicílio	Coleta de lixo

		Existência de edificações/ terrenos abandonados e/ou em obras
		Locais com acúmulo e/ou circulação de água
		Locais em com vegetação
Medidas de proteção contra mosquitos	Repelente tópico sintético ou natural	
Repelentes tópicos	Perfil de utilização pelas gestantes	Tipos de compostos ativos
		Intensidade diária de uso habitual (número de aplicações e tempo de reaplicação)
		Períodos do dia de aplicação
		Tipos de ambientes em que faz uso
		Áreas preferenciais de uso no corpo
	Cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos sistêmicos adversos	Lavagem das mãos após o uso
		Ocorrência de contato com mucosas
		Aplicação sobre lesões dérmicas
		Uso para dormir
		Aplicação em momentos de alimentação
		Formas de aplicação em áreas expostas do corpo, sob e/ou sobre vestimentas
		Uso concomitante com outros cosméticos
	Eventos adversos	
	Fontes determinantes para escolha do produto	
	Orientação sobre o uso	Leitura do rótulo dos produtos
		Orientação pré-natalista
Uso desde o primeiro trimestre gestacional		
Uso por outros moradores da residência		

Em relação à variável intensidade diária de uso habitual (número de aplicações e tempo de reaplicação) dos repelentes tópicos foram realizadas, separadamente, análises específicas para cada um dos quatro tipos de compostos ativos: DEET, icaridina, IR3535 e citronela. Tal abordagem foi necessária, uma vez que, cada produto apresentava, em seu rótulo, as especificações sobre a forma adequada de utilizá-los, incluindo os limites máximos de aplicações no dia e os intervalos de tempo seguros entre as reaplicações, que eram específicos para cada produto a depender de suas concentrações. Como, em geral, os repelentes utilizados pelas participantes do nosso estudo apresentavam concentrações bastante próximas para um mesmo composto ativo, agrupamos os mesmos por tipo de componente ativo para a análise da variável intensidade diária de uso habitual.

### 3.8 INCLUSÃO DAS INFORMAÇÕES EM BANCO DE DADOS E TRATAMENTO DOS DADOS

Os questionários foram digitados pelo coordenador do projeto após cada dia de coleta. As informações obtidas dos questionamentos foram inseridas em um banco de dados criado dentro do programa EpiInfo<sup>®</sup> versão 7.2.1.0 (EPIINFO, 2016). Todas as informações digitadas foram conferidas duas vezes (uma pelo entrevistador e uma pelo coordenador) antes de serem

preparadas para a análise. O *output* dos dados foi feito em planilha Excel<sup>®</sup> Microsoft Office onde também incluímos novas colunas com as categorizações feitas para as perguntas abertas e para as questões que continham a opção “outros”. Ao final, a planilha contendo o banco de dados foi convertida para o formato .csv a fim de se executar a análise estatística através do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS/ IBM<sup>®</sup>) versão 25 (SPSS, 2017).

### 3.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas através do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS<sup>®</sup>/ IBM<sup>®</sup>) versão 25 (SPSS, 2017). As variáveis numéricas (quantitativas) foram analisadas em termos de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov ( $p < 0,05$ ; distribuição anormal).

No estudo I – descritivo (medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez) foram realizadas análises univariadas para as variáveis numéricas através das médias e para as variáveis categóricas através das frequências absolutas (n) e das frequências relativas ou percentuais (%). As análises bivariadas para as comparações entre as médias (gestantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS *versus* rede privada) das variáveis numéricas foram realizadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney de amostras independentes. As análises bivariadas para as comparações entre as frequências (gestantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS *versus* rede privada) das variáveis categóricas foram realizadas pelos testes  $\chi^2$  (Pearson). Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos nas nossas análises.

No estudo II - analítico transversal (fatores associados ao uso de repelentes na gravidez) foram realizadas análises bivariadas, onde se mensurou a razão de prevalência (RP) com seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%. Este foi utilizado para inferir a significância estatística dos resultados. Foram consideradas associadas, as variáveis cuja RP não incluiu o valor 1, sendo, as associações positivas (chances aumentadas) aquelas com toda a  $RP > 1$  e negativas (chances reduzidas) aquelas com toda a  $RP < 1$ . Em contrapartida, nos casos em que o valor 1 esteve abrangido pela RP, concluímos não haver associação entre as variáveis. Em relação à análise referente às duas últimas perguntas abertas do questionário, realizou-se abordagens estatísticas descritivas empregando as frequências absoluta (n) e relativa (%). Avaliamos ainda as diferenças entre as gestantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS e da rede privada através do testes  $\chi^2$  (Pearson). Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

No estudo III – descritivo (condições de uso de repelentes na gravidez) foram realizadas análises univariadas para as variáveis numéricas através das médias e para as variáveis

categóricas através das frequências absolutas (n) e das frequências relativas ou percentuais (%). As análises bivariadas para as comparações entre as médias (gestantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS *versus* rede privada) das variáveis numéricas foram realizadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney de amostras independentes. As análises bivariadas para as comparações entre as frequências (gestantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS *versus* rede privada) das variáveis categóricas foram realizadas pelos testes  $\chi^2$  (Pearson). Os valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos nas nossas análises. Adicionalmente, foi calculada a variância para as variáveis relativas à intensidade diária de uso habitual dos repelentes tópicos (número de aplicações e tempo de reaplicação) para verificação da dispersão em relação à média. As análises bivariadas para as comparações entre as variâncias (gestantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS *versus* rede privada) referentes à intensidade diária de uso habitual dos repelentes tópicos foram realizadas pelo teste não paramétrico de Moses.

### 3.10 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), com parecer 1.646.576 e CAAE 55795416.9.0000.5208, e somente teve início após sua aprovação. A pesquisa atendeu a todos os requisitos estabelecidos na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os pesquisadores envolvidos se comprometeram a: preservar o sigilo e a privacidade das participantes voluntárias; assegurar que as informações, obtidas a partir de entrevistas registradas em questionários, fossem utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto; assegurar que os resultados da pesquisa somente fossem divulgados de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que pudessem identificar as voluntárias da pesquisa. Todos os participantes do estudo declaram que não existiram conflitos de interesses relacionados à pesquisa.

#### 3.10.1 Consentimento das gestantes para o estudo

Todas as gestantes voluntárias foram previamente informadas sobre os detalhes deste estudo e aceitaram participar da pesquisa autorizando a entrevista e uso dos dados através da assinatura de um TCLE, no caso em que tinham 18 anos ou mais; ou de um TALE, no caso daquelas com idade entre 12 anos e 17 anos e 11 meses. Os pais ou responsáveis das menores de

18 anos de idade também assinaram um TCLE a fim de permitir a participação das suas dependentes.

### **3.10.2 Riscos e benefícios**

Os riscos desta pesquisa incluíram possíveis danos relacionados ao sofrimento psíquico, uma vez que, esta poderia trazer à memória a situação de estresse e incerteza vivida em um cenário epidemiológico de epidemia de ZIKV no Brasil, onde as gestantes eram passíveis se infectar e ocasionar inúmeras sequelas a seus fetos. Além disso, as entrevistadas poderiam sentir constrangimento ao responder algumas questões contidas no questionário como aquelas referentes ao seu domicílio, peridomicílio e sobre sua situação socioeconômica. Entretanto, elas puderam se negar a responder a quaisquer perguntas sem prejuízos.

Os benefícios deste projeto foram descrever as orientações gerais de como se proteger contra mosquitos vetores e de como utilizar os repelentes tópicos de maneira a maximizar a eficácia e minimizar possíveis efeitos adversos; corrigir possíveis erros na forma de aplicação dos repelentes; auxiliar na identificação de possíveis áreas de focos de mosquitos no ambiente domiciliar e peridomiciliar e orientar sobre como realizar melhorias nos ambientes do domicílio e peridomicílio a fim de reduzir o número de criadouros de mosquitos. Todas as orientações, esclarecimentos e sugestões foram feitas diretamente às gestantes pesquisadas imediatamente no momento da entrevista.

## **3.11 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS**

### **3.11.1 Estudo I – descritivo (medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez)**

A abordagem descritiva relativa às medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez apresentou algumas limitações. Inicialmente, nosso trabalho não pode ser extrapolado para toda a população do estado de Pernambuco, uma vez que, utilizamos uma amostra de conveniência ao invés de uma amostra de base populacional.

Outro problema foi a ocorrência de perdas e negativas de respostas (11,13%; 60/539) em relação às variáveis renda familiar mensal e renda *per-capita* familiar mensal em decorrência da maneira pela qual abordamos as entrevistadas. Questionamos diretamente sobre as rendas delas em número de salários mínimos ao invés de perguntarmos sobre faixas de salários. Assim,

enquanto algumas gestantes não sabiam especificamente os valores, outras preferiram não informar.

A separação das participantes por tipo de sistema de saúde utilizado para acompanhamento obstétrico, apesar de ser uma variável indicativa das condições socioeconômicas no Brasil, pode apresentar limitação. Isso porque existe a possibilidade de se encontrar pacientes de baixa renda nas clínicas privadas nos casos em que estas mulheres tem o plano de saúde pago pelos seus empregadores ou pelos empregadores de seus cônjuges.

Além disso, a nossa amostragem de conveniência não permite a extrapolação das conclusões para todo o sistema público e privado de saúde, mas sim apenas para as participantes que foram atendidas nas unidades de saúde do SUS e nas clínicas privadas incluídas neste estudo. Assim, podemos apenas avaliar as divergências entre as gestantes pesquisadas e não as diferenças entre o SUS e o sistema privado de saúde

Uma última limitação é que quando se perguntou sobre a utilização habitual das medidas de proteção, consideramos o uso como pelo menos uma vez na semana e não sobre o uso diário. Isto porque na fase de teste, previamente ao início da fase de entrevistas deste estudo, algumas pacientes afirmaram que não estavam expostas a mosquitos diariamente, especialmente as da rede privada de saúde. Além disso, haviam algumas, a exemplo das babás e das empregadas domésticas, que permaneciam no trabalho durante os dias úteis, onde diziam não haver mosquitos, só retornando às residências delas nos finais de semana, onde afirmavam haver insetos vetores. Neste sentido, tentamos uniformizar as respostas a fim de comparar as gestantes do SUS e do sistema privado, questionando-as sobre a utilização semanal e não diária dos métodos.

### **3.11.2 Estudo II – analítico transversal (fatores associados ao uso de repelentes na gravidez)**

A abordagem analítico transversal apresentou algumas limitações. Primeiramente, não se investigou as condições do ambiente de trabalho das gestantes que, em vários casos, poderiam ser os locais onde estas mulheres ficariam por mais tempo durante o dia, em comparação às suas casas. Também, não diferenciamos as participantes que já usaram repelentes antes da epidemia de ZIKV no Brasil daquelas que não usavam.

Além disso, nosso estudo apresentou limitação amostral, uma vez que obtivemos uma amostra de conveniência ao invés de uma amostra de base populacional. Nesse sentido, as conclusões do trabalho não podem ser generalizadas para toda a população de gestantes do estado de Pernambuco.

Houve ainda perdas e negações de respostas (11,13%; 60/539) em relação à variável renda familiar mensal e renda *per-capita* familiar mensal, que foram causadas pela forma como abordamos as participantes. Nós questionamos diretamente o valor da renda (em número de salários mínimos) ao invés de incluí-lo em diferentes faixas salariais. Algumas voluntárias não sabiam o valor exato enquanto outras não quiseram informar.

Por último, as perguntas 68 ("Você acha que é importante usar o repelente tópico? Por quê?") e 69 ("Você usa repelente? Por quê?") foram incluídas posteriormente como uma emenda ao nosso projeto, após o início da fase de entrevistas. Assim, temos apenas as respostas de até 368 mulheres grávidas, em vez das 539 entrevistadas que foram incluídas na maioria de nossas análises.

### **3.11.3 Estudo III – descritivo (condições de uso de repelentes na gravidez)**

A abordagem descritiva referente às condições de uso de repelente na gravidez apresentou todas as limitações já mencionadas anteriormente para o estudo I (medidas de proteção contra mosquitos usadas na gravidez). Adicionalmente, outro problema foi que indagamos às participantes apenas sobre as orientações fornecidas pelo médico obstetra que acompanhava a participantes e não pelos outros profissionais de saúde prenatalistas que também poderiam ajudar a orientar sobre uma utilização mais segura e eficaz relativa aos repelentes tópicos. No SUS, por exemplo, o enfermeiro comumente é o profissional responsável pelo acompanhamento pré-natal de baixo risco.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 ESTUDO I - DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ)

#### 4.1.1 Descrição das características das gestantes

##### 4.1.1.1 Variável biológica

A idade média das participantes foi de 28,3 anos, com limites mínimo de 13 e máximo de 45 anos. As gestantes das unidades de saúde pesquisadas no SUS apresentaram uma média de idade menor (26,1 anos) do que aquelas entrevistadas no sistema privado (32,2 anos) (teste de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ ), conforme a Tabela 1. Foi constatada a ocorrência de gravidez na adolescência, entre 10 e 19 anos (BRASIL, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a), apenas para as participantes do SUS. Tal frequência correspondeu a 16,6% (57/343) das gestantes pesquisadas no sistema público, ao passo que, a menor idade encontrada na rede privada foi de 20 anos, com frequência de 1,5% (3/196).

##### 4.1.1.2 Variável obstétrica

Foram entrevistadas mulheres de todos os trimestres de gravidez, cujas idades gestacionais variaram entre três e 42 semanas. Houve uma menor proporção de gestantes (17,4%; 94/539) no primeiro trimestre (mulheres com até 12 semanas) de acordo com a Tabela 1. Contudo, não foram verificadas diferenças nas proporções para cada um dos trimestres gestacionais entre as participantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS e do sistema privado de saúde (teste  $\chi^2$  Pearson;  $p > 0,05$ ) (Tabela 1).

##### 4.1.1.3 Variáveis socioeconômicas

A escolaridade das entrevistadas variou desde aquelas que nunca estudaram até as com pós-graduação. Em relação à ocupação das participantes, 59,5% (320/538) apresentavam algum tipo de atividade profissional ou ocupação e estavam exercendo suas respectivas funções laborais no período da entrevista. Também houve gestantes que desempenhavam outros tipos de atividades como as estudantes (7,8%; 42/538) e as donas de casa (26,4%; 142/538). O rendimento

familiar *per capita* mensal de 75,57% (362/479) das entrevistadas foi de até dois salários mínimos. As gestantes entrevistadas nas unidades de saúde pesquisadas do SUS corresponderam a 63,3% (343/539) das participantes deste estudo ao passo que as das clínicas privadas representaram 36,4% (196/539) das mulheres incluídas (Tabela 1).

Em relação às comparações das variáveis socioeconômicas entre as participantes atendidas nas unidades de saúde públicas e privadas pesquisadas, foi verificado que todas diferiram em proporções (teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$ ) e as entrevistadas no SUS foram aquelas com as piores condições sociais (Tabela 1). Assim, os menores níveis de escolaridade foram observados entre as mulheres pesquisadas nas unidades públicas de saúde, onde 88,34% (303/343) delas cursaram até o ensino médio ou técnico. Já na rede privada, se encontrou uma maior proporção de gestantes com mais tempo de estudo, onde 89,80% (176/196) das grávidas apresentava ao menos o nível superior. Enquanto 58,48% (200/342) das participantes do SUS não exerciam atividades laborais remuneradas (donas de casa ou estudantes) ou estavam desempregadas, nas clínicas privadas tal situação correspondeu a apenas 8,81% (17/196) das grávidas. O rendimento familiar *per capita* mensal de 99,7% (316/317) das participantes das unidades públicas de saúde foi de até dois salários mínimos ao mês enquanto que, na rede privada, 71,6% (116/162) das gestantes reportaram rendimentos superiores a dois salários mínimos (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características biológicas, obstétricas e socioeconômicas das gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Características biológicas, obstétricas e socioeconômicas das gestantes	Total		Unidades pesquisadas				p- valor
			SUS		Privado		
	n	% ou média	n	% ou média	n	% ou média	
<b>Idade (anos)</b>	539	28,3	343	26,1	196	32,2	<b>0,000</b>
<b>Trimestre gestacional</b>							0,336
Primeiro	94	17,4%	60	17,5%	34	17,3%	
Segundo	246	45,6%	149	43,4%	97	49,5%	
Terceiro	199	36,9%	134	39,1%	65	33,2%	
<b>Escolaridade</b>							<b>0,000</b>
Nenhuma	1	0,2%	1	0,3%	NA	NA	
≤ Ensino fundamental	75	13,9%	75	21,9%	NA	NA	
≤ Ensino médio/ técnico	247	45,8%	227	66,2%	20	10,2%	
≤ Ensino superior	133	24,7%	38	11,1%	95	48,5%	
Pós-graduação	83	15,4%	2	0,6%	81	41,3%	
<b>Situação na ocupação/emprego</b>							<b>0,000</b>
Dona de casa	142	26,3%	133	38,8%	9	4,6%	
Estudante	42	7,8%	38	11,1%	4	2,0%	
Aposentada	1	0,2%	1	0,3%	NA	NA	
Desempregada	33	6,1%	29	8,5%	4	2,0%	
Empregada	320	59,4%	141	41,1%	179	91,3%	

<b>Renda familiar per capita mensal</b> <b>(salários mínimos)</b>							<b>0,000</b>
≥ 0,5	202	42,2%	200	63,1%	2	1,2%	
> 0,5 até 1	108	22,5%	95	30,0%	13	8,0%	
> 1 até 2	52	10,9%	21	6,6%	31	19,1%	
> 2 até 4	60	12,5%	1	0,3%	59	36,4%	
> 4 até 8	45	9,4%	NA	NA	45	27,8%	
> 8	12	2,5%	NA	NA	12	7,4%	
<b>Sistema de saúde</b>	539	100,0%	343	63,6%	196	36,4%	NA

$n_{total}=539$ ;  $n_{SUS}=343$ ;  $n_{privado}=196$  (frequência absoluta para as variáveis idade; sistema de atendimento à saúde; trimestre de gravidez; escolaridade).

$n_{total}=538$ ;  $n_{SUS}=342$ ;  $n_{privado}=196$  (frequência absoluta para a variável situação no emprego).

$n_{total}=479$ ;  $n_{SUS}=317$ ;  $n_{privado}=162$  (frequência absoluta para a variável renda familiar per capita mensal).

NA: não aplicável (inexistente).

Média - teste de Mann-Whitney; % - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p<0,05$  foi considerado significativo.

#### 4.1.2 Descrição das características do ambiente domiciliar e peridomiciliar das gestantes

Condições favoráveis à ocorrência de mosquitos foram reportadas para todos os seis parâmetros avaliados relativos ao domicílio das gestantes entrevistadas. Assim, 71,43% (385/539) das participantes residiam em casas; 79,59% (429/539) tinham habitações com abastecimento de água a partir de rede pública ou caminhão-pipa; 34,14% (184/539) vivenciavam a intermitência no abastecimento de água por pelo menos um dia por semana nas suas residências; 47,10% (243/516) das gestantes habitavam em casas com destinação de efluentes domésticos por fossa ou a céu aberto; 35,81% (193/539) armazenavam água no interior da moradia; e 23,01% (124/539) cultivavam plantas no intradomicílio (Tabela 2).

Ao se comparar as condições dos domicílios das entrevistadas nas unidades pesquisadas dos sistemas público e privado de saúde, foi verificado que as proporções de todas as seis variáveis avaliadas diferiram (teste  $\chi^2$  Pearson;  $p<0,05$ ). A quase totalidade dos parâmetros estudados mostrou que as residências das gestantes atendidas nas unidades do SUS foram aquelas com as maiores porcentagens de características favoráveis à presença de mosquitos: 91,0% (312/343) moravam em casas; 88,05% (302/343) residiam em domicílios com proveniência da água de abastecimento por rede de distribuição pública ou caminhão-pipa; 47,52% (163/343) relataram intermitência no abastecimento semanal de água por seis dias ou menos na residência; 64,92% (211/325) informaram que a destinação de efluentes domésticos era feita em fossa ou à céu aberto; 51,60% (177/343) reponderaram que havia armazenamento intradomiciliar de água em baldes, bacias, toneis, outros. A única exceção foi para a variável cultivo intradomiciliar de plantas, na qual se verificou maiores porcentagens de gestantes nas unidades pesquisadas do sistema privado que cultivavam plantas nestes ambientes (com pratinhos ou sem pratinhos que

acumulavam água). Isso correspondeu a 33,7% (66/196) em comparação às 16,9% (58/343) reportadas nas unidades pesquisadas do SUS (Tabela 2).

**Tabela 2** - Características dos domicílios das gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Características do ambiente das residências das gestantes	Total		Unidades pesquisadas				p-valor
	n	%	SUS		Privado		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Tipo de moradia</b>							<b>0,000</b>
Apartamento	154	28,6	31	9,0	123	62,8	
Casa	385	71,4	312	91,0	73	37,2	
<b>Proveniência da água de abastecimento</b>							<b>0,000</b>
Rede de distribuição pública	423	78,5	297	86,6	126	64,3	
Poço	110	20,4	41	12,0	69	35,2	
Caminhão-pipa	6	1,1	5	1,5	1	0,5	
<b>Frequência semanal de abastecimento de água (dias)</b>							<b>0,000</b>
7 (diária)	355	65,9	180	52,5	175	89,3	
6 (falta por 1 dia)	7	1,3	6	1,7	1	0,5	
5 (falta por 2 dias)	23	4,3	20	5,8	3	1,5	
4 (falta por 3 dias)	53	9,8	48	14,0	5	2,6	
3 (falta por 4 dias)	56	10,4	50	14,6	6	3,1	
≥ 2 (falta ≥5 dias)	45	8,3	39	11,4	6	3,1	
<b>Destinação de efluentes domésticos</b>							<b>0,000</b>
Rede coletora	273	52,9	114	35,1	159	83,2	
Fossa	216	41,9	184	56,6	32	16,8	
Céu aberto	27	5,2	27	8,3	NA	NA	
<b>Armazenamento de água no interior da moradia</b>							<b>0,000</b>
Sim	193	35,8	177	51,6	16	8,2	
Não	346	64,2	166	48,4	180	91,8	
<b>Cultivo de plantas no interior da moradia</b>							<b>0,000</b>
Sim (com pratinhos)	64	11,9	26	7,6	38	19,4	
Sim (sem pratinhos)	60	11,1	32	9,3	28	14,3	
Não	415	77,0	285	83,1	130	66,3	

n<sub>total</sub>=539; n<sub>SUS</sub>=343; n<sub>privado</sub>=196 (frequência absoluta para as variáveis tipo de moradia; proveniência da água de abastecimento; frequência semanal de abastecimento de água; armazenamento de água no interior da moradia; cultivo de plantas no interior da moradia).

n<sub>total</sub>=516; n<sub>SUS</sub>=325; n<sub>privado</sub>=191 (frequência absoluta para a variável destinação de efluentes domésticos).

NA: não aplicável (inexistente).

% - teste  $\chi^2$  Pearson; p<0,05 foi considerado significativo.

Em relação ao peridomicílio das residências das participantes, também foram relatadas situações passíveis de promover a existência de mosquitos nestas localidades para todas as quatro variáveis avaliadas. As proporções para cada condição favorável no peridomicílio foram: 4,08% (22/539) das gestantes informaram que o lixo era incinerado/enterrado ou destinado a céu aberto; 37,7% (203/539) relataram a existência de edificações/terrenos abandonados e/ou em obras; 58,1% (313/539) reportaram a ocorrência de locais com acúmulo e/ou circulação de água; e 75,3% (406/539) reconheceram a existência de locais com vegetação (Tabela 3).

A comparação entre as proporções das características dos peridomicílios das residências das participantes assistidas nas unidades de saúde pública e privada pesquisadas mostraram que

duas das quatro variáveis avaliadas (destinação do lixo; e locais com acúmulo e/ou circulação de água) apresentaram diferenças (teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$ ). Novamente, uma maior porcentagem das gestantes entrevistadas nas unidades do SUS estava exposta a condições ambientais que favoreciam a manutenção de populações de mosquitos nas proximidades de suas residências, ou seja, 6,12% (21/343) relataram que a destinação do lixo da residência era feita por incineração/soterramento ou a céu aberto; e 62,10% (213/343) informaram haver a presença de locais com acúmulo e/ou circulação de água na vizinhança (Tabela 3).

**Tabela 3** - Características dos peridomicílios das gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Características do ambiente dos peridomicílios das gestantes	Total		Unidades pesquisadas				p-valor
			SUS		Privado		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Destinação do lixo</b>							<b>0,006</b>
Recolhimento empresa de limpeza	517	95,9	322	93,9	195	99,5	
Queimado/enterrado	11	2,0	10	2,9	1	0,5	
Jogado a céu aberto	11	2,0	11	3,2	NA	NA	
<b>Existência de edificações/terrenos abandonados e/ou em obras</b>							0,603
Sim	203	37,7	132	38,5	71	36,2	
Não	336	62,3	211	61,5	125	63,8	
<b>Locais com acúmulo e/ou circulação de água</b>							<b>0,012</b>
Sim	313	58,1	213	62,1	100	51,0	
Não	226	41,9	130	37,9	96	49,0	
<b>Locais com vegetação</b>							0,242
Sim	406	75,3	264	77,0	142	72,4	
Não	133	24,7	79	23,0	54	27,6	

$n_{\text{total}}=539$ ;  $n_{\text{SUS}}=343$ ;  $n_{\text{privado}}=196$  (frequência absoluta para as variáveis destinação do lixo; existência de edificações/terrenos abandonados e/ou em obras; locais com acúmulo e/ou circulação de água; locais com vegetação).

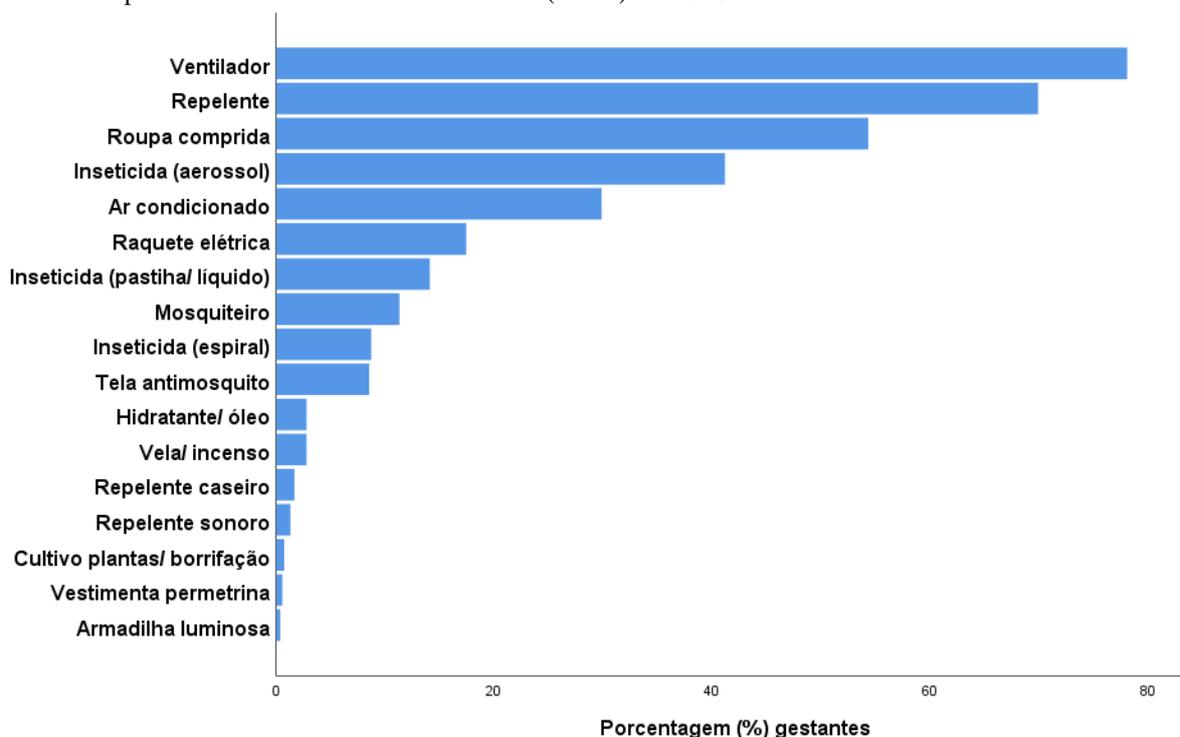
NA: não aplicável (inexistente).

% - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

#### 4.1.3 Descrição das medidas de proteção contra mosquitos

Uma proporção de 99,26% (535/539) das gestantes entrevistadas utilizava ao menos uma medida de proteção contra mosquitos. Ainda, 89,1% (480/539) das mulheres pesquisadas afirmaram combinar ao menos dois destes métodos. A média do número de medidas usadas contra tais insetos pelas grávidas foi de 3,4, variando desde nenhum até nove métodos. O ventilador elétrico foi apontado como a medida mais comumente empregada pelas participantes deste estudo (78,1%; 421/539) para proteção contra mosquitos durante a gravidez (Figura 4 e Tabela 4).

**Figura 4** - Porcentagem (%) de gestantes que utilizavam cada um dos tipos de medidas de proteção contra mosquitos durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016.



Em relação à análise comparativa entre as gestantes entrevistadas nas unidades do SUS e do sistema privado de saúde, foi verificado que a média do número de medidas de proteção utilizadas pelas participantes das clínicas privadas foi maior, 4,3 métodos (nenhuma a nove medidas), do que aquela das mulheres atendidas no serviço público, cuja média foi de três métodos (nenhuma a oito medidas) (teste de Mann-Whitney;  $p=0,000$ ). Ainda, a moda no sistema privado foi de quatro medidas (31,1%; 61/196), ao passo que, no SUS foi de três (28%; 96/343) medidas.

O ventilador também foi o método de proteção contra mosquitos mais frequentemente utilizado durante a gravidez pelas entrevistadas atendidas no SUS (87,5%; 300/343). Entre as participantes assistidas nas unidades pesquisadas do sistema privado de saúde, o repelente tópico foi o método mais comum, sendo empregado por 89,80% (176/196) das gestantes (Tabela 4).

Constatamos ainda que a proporção de uso de 11 das 17 medidas de proteção contra mosquitos se mostraram diferentes entre as gestantes pesquisadas nos dois sistemas de atendimento à saúde (teste  $\chi^2$  Pearson;  $p<0,05$ ), segundo a Tabela 4.

**Tabela 4** - Medidas de proteção contra mosquitos adotadas pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Medidas de proteção contra mosquitos	Total		Unidades pesquisadas				p-valor
			SUS		Privado		
	N	%	n	%	n	%	
Ventilador (uso intradomiciliar)	421	78,1	300	87,5	121	61,7	<b>0,000</b>
Repelente tópico sintético ou natural	377	69,9	201	58,6	176	89,8	<b>0,000</b>
Roupas compridas	293	54,4	128	37,3	165	84,2	<b>0,000</b>
Inseticida químico de ambiente (tipo aerossol)	222	41,2	156	45,5	66	33,7	<b>0,007</b>
Ar condicionado (uso intradomiciliar)	161	29,9	27	7,9	134	68,4	<b>0,000</b>
Raquete elétrica	94	17,4	47	13,7	47	24,0	<b>0,002</b>
Inseticida químico de ambiente (tipo pastilha ou líquido)	76	14,1	25	7,3	51	26,0	<b>0,000</b>
Mosquiteiro	61	11,3	48	14,0	13	6,6	<b>0,009</b>
Inseticida químico de ambiente (tipo espiral/sentinela)	47	8,7	37	10,8	10	5,1	<b>0,024</b>
Telas antimosquito	46	8,5	17	5,0	29	14,8	<b>0,000</b>
Hidratante e/ou óleo corporal	15	2,8	9	2,6	6	3,1	0,767
Velas ou incensos aromatizados	15	2,8	9	2,6	6	3,1	0,767
Repelente tópico caseiro (cravo, canela, outros)	9	1,7	3	0,9	6	3,1	0,057
Repelentes sonoros	7	1,3	6	1,7	1	0,5	0,222
Cultivo plantas ou borrifação intradomiciliar de extratos vegetais	4	0,7	1	0,3	3	1,5	0,107
Nenhuma	4	0,7	3	0,9	1	0,5	0,635
Vestimentas impregnadas com permetrina	3	0,6	NA	NA	3	1,5	<b>0,022</b>
Armadilha luminosa	2	0,4	NA	NA	2	1,0	0,061

$n_{\text{total}}=539$ ;  $n_{\text{SUS}}=343$ ;  $n_{\text{privado}}=196$  (frequência absoluta para as variáveis relativas às medidas de proteção).

NA: não aplicável (inexistente).

% - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## 4.2 ESTUDO II - ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ)

### 4.2.1 Características das gestantes em relação ao uso de repelentes

A abordagem analítico transversal mostrou uma associação entre o uso de repelentes tópicos na gestação e as variáveis biológicas (idade) e socioeconômicas (escolaridade; situação na ocupação ou emprego; tipo de ocupação ou profissão; sistema de saúde usado durante o acompanhamento pré-natal; e renda familiar per-capita mensal) conforme a Tabela 5. Entre as gestantes, a chance de uso de repelentes foi maior na faixa etária  $\geq 30$  anos (RP=1,186); entre as que tinham escolaridade de no mínimo ensino superior (RP=1,569); entre as que tinham emprego (RP=1,373); entre as profissionais da área da saúde (RP=1,256); entre as atendidas para acompanhamento pré-natal na rede privada de saúde (RP=1,532); e entre as que tinham rendimento familiar per capita mensal  $> 2$  salários mínimos (RP=1,478). Entretanto, não se observou associação entre a variável obstétrica (trimestre gestacional) e a utilização de repelentes pelas gestantes (Tabela 5).

**Tabela 5** - Associação entre o uso de repelentes tópicos na gestação e as características (biológicas, obstétricas e socioeconômicas) das gestantes durante a epidemia de Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016.

Características das gestantes (biológicas, obstétricas e socioeconômicas)	Uso de repelentes		RP	IC 95%
	Sim (%)	Não (%)		
Idade (anos)				
≥ 30	186 (34,5)	57 (10,6)	<b>1,186</b>	<b>1,063 – 1,323</b>
< 30	191 (35,4)	105 (19,5)		
Trimestre gestacional			1,023	0,888 – 1,180
Primeiro	67 (12,43)	27 (5,0)		
Segundo ou terceiro	310 (57,5)	135 (25,0)		
Escolaridade				
≥ Ensino superior	193 (35,8)	23 (4,3)	<b>1,569</b>	<b>1,412 – 1,743</b>
≤ Ensino médio ou técnico	184 (34,1)	139 (25,8)		
Situação na ocupação ou emprego				
Empregadas	252 (46,8)	68 (12,6)	<b>1,373</b>	<b>1,209 – 1,561</b>
Desempregadas, donas de casa, estudantes ou aposentadas	125 (23,2)	93 (17,3)		
Tipo de ocupação ou profissão				
Profissionais de saúde	53 (9,9)	9 (1,7)	<b>1,256</b>	<b>1,114 – 1,415</b>
Outras profissionais, donas de casa ou estudantes	324 (60,2)	152 (28,3)		
Sistema de saúde usado durante o pré-natal				
Privado	176 (32,7)	20 (3,7)	<b>1,532</b>	<b>1,386 – 1,695</b>
Público	201 (37,3)	142 (26,3)		
Renda familiar per-capita mensal (salários mínimos) <sup>a</sup>				
> 2	107 (22,3)	10 (2,1)	<b>1,478</b>	<b>1,340 – 1,630</b>
≤ 2	224 (46,8)	138 (28,8)		

%: frequência relativa; RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança.

<sup>a</sup>1 salário mínimo = R\$ 880,00.

#### 4.2.2 Características do ambiente domiciliar e peridomiciliar das gestantes em relação ao uso de repelentes

Os domicílios com as características mais propensas a proporcionar um maior número de criadouros e uma maior densidade de mosquitos em relação aos parâmetros avaliados foram contraditoriamente aqueles em que as gestantes residentes apresentaram menos chances de usar repelentes. Assim, houve uma associação negativa entre a utilização dos referidos produtos e as moradias do tipo casa (RP=0,709); com abastecimento de água intermitente por rede de distribuição pública ou caminhão-pipa (RP=0,761); com abastecimento de água ≤ seis dias por semana (RP=0,716); com habitações cujos efluentes domésticos fossem destinados em fossas ou a céu aberto (RP=0,740); e com armazenamento de água em recipientes no interior da moradia (RP=0,709). A única exceção foi para a variável cultivo de plantas no interior da residência, que apresentou uma associação positiva (RP=1,176). Em relação ao ambiente do peridomicílio, nenhuma das variáveis avaliadas apresentou associação ao desfecho uso de repelentes tópicos pelas gestantes (Tabela 6).

**Tabela 6** - Associação entre o uso de repelentes tópicos na gestação e as características do ambiente das residências (domicílio e peridomicílio) das gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016.

Características do ambiente das residências das gestantes (domicílio e peridomicílio)	Uso de repelentes		RP	IC 95%
	Sim (%)	Não (%)		
<b>Domicílio</b>				
Tipo de residência				
Casas	241 (44,7)	144 (26,7)	<b>0,709</b>	<b>0,644 – 0,780</b>
Apartamentos	136 (25,2)	18 (3,3)		
Fonte primária de abastecimento de água				
Abastecimento de água intermitente por rede de distribuição pública ou caminhão-pipa	282 (52,3)	147 (27,3)	<b>0,761</b>	<b>0,688 – 0,842</b>
Abastecimento constante de água por poço	95 (17,6)	15 (2,8)		
Frequência semanal de abastecimento de água (dias)				
≤ 6 (falta pelo menos 1 dia/ semana)	102 (18,9)	82 (15,2)	<b>0,716</b>	<b>0,621 – 0,824</b>
= 7 (suprimento diário)	275 (51,0)	80 (14,8)		
Tipo de destinação de efluentes domésticos				
Fossa ou céu aberto	143 (27,7)	100 (19,4)	<b>0,740</b>	<b>0,656 – 0,836</b>
Rede coletora	217 (42,1)	56 (10,9)		
Armazenamento de água no interior da moradia				
Sim	108 (20,0)	85 (15,8)	<b>0,720</b>	<b>0,627 – 0,826</b>
Não	269 (49,9)	77 (14,3)		
Cultivo de plantas no interior da moradia				
Sim	98 (18,2)	26 (4,8)	<b>1,176</b>	<b>1,050 – 1,316</b>
Não	279 (51,8)	136 (25,2)		
<b>Peridomicílio</b>				
Destinação do lixo				
Incineração, enterrado ou céu aberto	12 (2,2)	10 (1,9)	0,773	0,525 – 1,136
Recolhimento por empresa de limpeza	365 (67,7)	152 (28,2)		
Existência de edificações ou terrenos abandonados ou em obras				
Sim	142 (26,3)	61 (11,3)	1,000	0,892 – 1,121
Não	235 (43,6)	101 (18,7)		
Locais com acúmulo ou circulação de água				
Sim	219 (40,6)	94 (17,4)	1,001	0,895 – 1,120
Não	158 (29,3)	68 (12,6)		
Locais com vegetação				
Sim	282 (52,3)	124 (23,0)	0,972	0,858 – 1,102
Não	95 (17,6)	38 (7,1)		

%: frequência relativa; RP: razão de prevalência; IC: intervalo de confiança.

### 4.2.3 Análise descritiva sobre a importância e as razões para uso de repelentes durante a gestação

#### 4.2.3.1 Compreensão sobre a importância do uso de repelentes tópicos durante a gestação

A quase totalidade das gestantes entrevistadas (95,62%; 349/365) informaram que o uso de repelentes teve importância na gravidez durante a epidemia de ZIKV em Pernambuco, Brasil. A principal razão apontada foi para proteção contra picadas de mosquitos (96,8%; 338/349). Em contraste, a eficácia insuficiente do repelente (50%; 8/16) foi apontada como a principal justificativa entre a pequena porcentagem de participantes que negaram a importância da

utilização de repelentes na gestação (4,38%; 16/365). Diferenças estatísticas foram observadas entre as respostas das participantes atendidas na rede pública e privada de saúde que negaram a importância do uso deste produtos durante a gestação (Tabela 7).

**Tabela 7** - Justificativas das gestantes para considerar importante (ou não) o uso de repelentes tópicos na gravidez durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) no ano de 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

<b>Justificativas (questão 68 – questionário)</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>SUS n (%)</b>	<b>Privado n (%)</b>
O uso do repelente era importante durante a gestação <sup>a</sup>			
Para proteção contra picadas de mosquitos	338 (96,8)	193 (95,5)	145 (98,6)
Por recomendação do profissional de saúde que acompanhava a gestação da participante	6 (1,7)	4 (2,0)	2 (1,4)
Por recomendação de familiares, amigos ou da mídia	5 (1,4)	5 (2,5)	NA
Total	349 (100,0)	202 (100,0)	147 (100,0)
O uso de repelentes não era importante durante a gestação <sup>b</sup>			
Pela eficácia insuficiente do repelente	8 (50,0)	8 (57,1)	NA
Pelo determinismo no processo saúde-doença ligado a questões religiosas ("eu só ficarei doente se Deus quiser") ou crenças culturais ("se eu estiver que adoecer, irei adoecer")	3 (18,8)	3 (21,4)	NA
Pois o ZIKV não está relacionado à microcefalia (há outras causas como bactérias ou vacinas)	3 (18,8)	1 (7,1)	2 (100,0)
Não soube informar	2 (12,5)	2 (14,3)	NA
Total	16 (100,0)	14 (100,0)	2 (100,0)

n: frequência absoluta; %: frequência relativa; NA: não se aplica.

<sup>a</sup>Respostas do SUS *versus* do Sistema privado de saúde: não significativo,  $\chi^2$  (Pearson).

<sup>b</sup>Respostas do SUS *versus* do Sistema privado de saúde:  $p = 0,019$ ,  $\chi^2$  (Pearson).

#### 4.2.3.2 Uso de repelentes tópicos durante a gestação

Uma porcentagem de 64,67% (238/368) das gestantes incluídas em nosso estudo relataram que utilizavam repelentes tópicos pelo menos uma vez por semana na gravidez durante a epidemia de ZIKV em Pernambuco. A quase totalidade das mulheres (96,2%; 229/238) que confirmaram o uso deste produto responderam que o motivo era a proteção contra picadas de mosquitos. Em relação às entrevistadas que negaram o uso de repelentes (35,33%; 130/368), o motivo mais frequente deveu-se ao descuido, desleixo ou à falta de interesse. Diferenças estatísticas foram observadas entre as respostas das participantes atendidas nas redes pública e privada de saúde que negaram o uso de repelente durante a gestação (Tabela 8).

**Tabela 8** - Justificativas das gestantes para a utilização (ou não) de repelentes tópicos na gravidez durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) no ano de 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

<b>Justificativas (questão 69 – questionário)</b>	<b>Total n (%)</b>	<b>SUS n (%)</b>	<b>Privado n (%)</b>
Usava repelente durante a gestação <sup>a</sup>			
Para proteção contra picadas de mosquitos	229 (96,2)	102 (94,4)	127 (97,7)
Por recomendação do profissional de saúde prenatalista	7 (2,9)	4 (3,7)	3 (2,3)
Por orientação da mídia ou encorajamento de familiares e amigos	2 (0,8)	2 (1,9)	NA
Total	238 (100,0)	108 (100,0)	130 (100,0)
Não usava repelente durante a gestação <sup>b</sup>			
Nunca usou repelentes na gravidez por descuido, desleixo ou falta de interesse	47 (36,2)	42 (38,2)	5 (25,0)
Pois não podia comprar o repelentes (alto custo)	28 (21,5)	28 (25,5)	NA
Pois apresentava condições físicas que impossibilitavam o uso de repelentes (reações alérgicas, doenças autoimunes ou náusea)	15 (11,5)	15 (13,6)	NA
Pois parou de usar repelente devido ao desenvolvimento saudável do feto ou à redução no número de casos de ZIKV reportados pela mídia	11 (8,5)	4 (3,6)	7 (35,0)
Pela eficácia insuficiente do repelente (a própria gestante ou alguém do seu círculo de convivência já utilizaram o produto, mas ficaram doentes)	7 (5,4)	6 (5,5)	1 (5,0)
Pelo determinismo no processo saúde-doença ligado a questões religiosas ("eu só ficarei doente se Deus quiser") ou crenças culturais ("se eu estiver que adoecer, irei adoecer ")	6 (4,6)	5 (4,5)	1 (5,0)
Pois usava outros produtos tópicos (creme hidratante, óleo corporal ou perfume) em substituição ao repelente	4 (3,1)	3 (2,7)	1 (5,0)
Pois não havia mosquitos na residência dela ou nos lugares em que frequentava usualmente	4 (3,1)	4 (3,6)	NA
Por medo de prejudicar o feto	4 (3,1)	1 (0,9)	3 (15,0)
Pois o ZIKV não está relacionado à microcefalia (há outras causas como bactérias ou vacinas)	2 (1,5)	1 (0,9)	1 (5,0)
Pois precisou mudar o repelente e estava esperando por orientação da médica obstetra na consulta seguinte	1 (0,8)	NA	1 (5,0)
Não soube informar	1 (0,8)	1 (0,9)	NA
Total	130 (100,0)	110 (100,0)	20 (100,0)

n: frequência absoluta; %: frequência relativa; NA: não se aplica.

<sup>a</sup>Respostas do SUS *versus* do Sistema privado de saúde: não significativo,  $\chi^2$  (Pearson).

<sup>b</sup>Respostas do SUS *versus* do Sistema privado de saúde:  $p = 0,000$ ,  $\chi^2$  (Pearson).

### 4.3 ESTUDO III - DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTES NA GRAVIDEZ)

Nesta parte do estudo foram analisadas as informações de 377 das 539 gestantes entrevistadas, visto que, foram incluídas apenas as respostas das participantes que afirmaram ter feito uso de repelentes tópicos, conforme mostrado na Tabela 4.

#### 4.3.1 Descrição das características das gestantes usuárias de repelentes

##### 4.3.1.1 Variável biológica

A idade média das participantes que utilizaram repelentes tópicos foi de 29,1 anos, com limites entre 13 e 45 anos (Tabela 9). As gestantes das unidades de saúde pesquisadas no SUS apresentaram uma média de idade menor (26,3 anos) do que aquelas entrevistadas no sistema privado (32,2 anos) (teste de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ ), conforme Tabela 9. Foi verificada a ocorrência de gravidez na adolescência, entre 10 e 19 anos (BRASIL, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a), apenas para as participantes do SUS. Tal frequência correspondeu a 14,9% (30/201) das gestantes pesquisadas na rede pública, ao passo que, a menor idade encontrada na rede privada foi de 20 anos, com frequência de 1,1% (2/176).

#### 4.3.1.2 Variável obstétrica

Foram entrevistadas gestantes que utilizaram repelentes na gravidez de todos os trimestres, cujas idades gestacionais variaram entre três e 42 semanas. Houve uma menor proporção de gestantes (17,8%; 67/377) de primeiro trimestre (mulheres com até 12 semanas). Contudo, não foram verificadas diferenças nas proporções para cada um dos trimestres gestacionais entre as participantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS e do sistema privado (teste  $\chi^2$  Pearson;  $p > 0,05$ ) (Tabela 9).

#### 4.3.1.3 Variáveis socioeconômicas

A escolaridade das entrevistadas que utilizaram repelentes variou desde aquelas que nunca estudaram até as com pós-graduação. Em relação à ocupação das participantes que utilizaram repelentes, 66,84% (252/377) das entrevistadas apresentavam algum tipo de atividade profissional ou ocupação e estavam exercendo suas respectivas funções laborais no momento da entrevista. Ainda, houve entrevistadas que desempenhavam outros tipos de atividades como as estudantes (8,5%; 32/377) e as donas de casa (18,8%; 71/377). O rendimento familiar *per capita* mensal de 67,67% (224/331) das entrevistadas que utilizavam repelentes foi até dois salários mínimos. As gestantes entrevistadas nas unidades de saúde pesquisadas do SUS corresponderam a 53,3% (201/377) das participantes deste estudo ao passo que as das clínicas privadas representaram 46,7% (176/377) das mulheres incluídas (Tabela 9).

Em relação às comparações das variáveis socioeconômicas entre as participantes usuárias de repelentes atendidas nas unidades de saúde públicas e privadas pesquisadas, foi verificado que todas diferiram em proporções (teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$ ) e as entrevistadas no SUS foram aquelas com as piores condições sociais (Tabela 9). Assim, os menores níveis de

escolaridade foram observados entre as mulheres pesquisadas nas unidades públicas de saúde, onde 83,1% (167/201) delas havia cursado até o ensino médio ou técnico. Já na rede privada de saúde, se encontrou uma maior proporção de gestantes com níveis de escolaridade mais altos, onde 90,34% (159/176) das grávidas apresentava ao menos o nível superior. Enquanto 44,78% (90/201) das participantes do SUS não exerciam atividades laborais remuneradas (donas de casa ou estudantes) ou estavam desempregadas, nas clínicas privadas tal situação correspondeu a apenas 7,39% (13/176) das grávidas. O rendimento familiar *per capita* mensal de 99,45% (182/183) das participantes das unidades públicas de saúde foi de até dois salários mínimos ao mês enquanto que, na rede privada, 71,62% (106/148) das gestantes reportaram rendimentos superiores a dois salários mínimos (Tabela 9).

**Tabela 9** - Características biológicas, obstétricas e socioeconômicas das gestantes usuárias de repelentes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Características biológicas, obstétricas e socioeconômicas das gestantes	Total		Unidades pesquisadas				p-valor
	n	% ou média	SUS		Privado		
	n	% ou média	n	% ou média	n	% ou média	
<b>Idade (anos)</b>	377	29,1	201	26,3	176	32,2	<b>0,000</b>
<b>Trimestre gestacional</b>							0,197
Primeiro	67	17,8%	36	17,9%	31	17,6%	
Segundo	180	47,7%	88	43,8%	92	52,3%	
Terceiro	130	34,5%	77	38,3%	53	30,1%	
<b>Escolaridade</b>							<b>0,000</b>
Nenhuma	1	0,3%	1	0,5%	NA	NA	
≤ Ensino fundamental	26	6,9%	26	12,9%	NA	NA	
≤ Ensino médio/ técnico	157	41,6%	140	69,7%	17	9,7%	
≤ Ensino superior	121	32,1%	32	15,9%	89	50,6%	
Pós-graduação	72	19,1%	2	1%	70	39,8%	
<b>Situação na ocupação/ emprego</b>							<b>0,000</b>
Dona de casa	71	18,8%	62	30,8%	9	5,1%	
Estudante	32	8,5%	28	13,9%	4	2,3%	
Aposentada	1	0,3%	1	0,5%	NA	NA	
Desempregada	21	5,6%	18	9,0%	3	1,7%	
Empregada	252	66,8%	92	45,8%	160	90,9%	
<b>Renda familiar per capita mensal (salários mínimos)</b>							<b>0,000</b>
≥ 0,5	101	26,8%	99	54,1%	2	1,4%	
> 0,5 até 1	75	19,9%	65	35,5%	10	6,8%	
> 1 até 2	48	12,7%	18	9,8%	30	20,3%	
> 2 até 4	54	14,3%	1	0,5%	53	35,8%	
> 4 até 8	42	11,1%	NA	NA	42	28,4%	
> 8	11	2,9%	NA	NA	11	7,4%	
<b>Sistema de saúde</b>	377	100,0%	201	53,3%	176	46,7%	NA

$n_{\text{total}}=377$ ;  $n_{\text{SUS}}=201$ ;  $n_{\text{privado}}=176$  (frequência absoluta para as variáveis idade; sistema de atendimento à saúde; trimestre de gravidez; escolaridade; situação no emprego).

$n_{\text{total}}=331$ ;  $n_{\text{SUS}}=183$ ;  $n_{\text{privado}}=148$  (frequência absoluta para a variável renda familiar *per capita* mensal).

NA: não aplicável (inexistente).

Média - teste de Mann-Whitney; % - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

#### **4.3.2 Descrição das características do ambiente domiciliar e peridomiciliar das gestantes usuárias de repelentes**

Condições favoráveis à ocorrência de mosquitos foram reportadas para todos os seis parâmetros avaliados relativos ao domicílio das gestantes usuárias de repelentes entrevistadas. Assim, 63,93% (241/377) das participantes residiam em casas; 74,80% (282/377) tinham habitações com abastecimento de água a partir de rede pública ou caminhão-pipa; 27,06% (102/377) vivenciavam a intermitência no abastecimento de água por pelo menos um dia por semana nas suas residências; 39,72% (143/360) das gestantes habitavam em casas com destinação de efluentes domésticos por fossa ou a céu aberto; 28,65% (108/377) armazenavam água no interior da moradia; e 25,99% (98/377) cultivavam plantas no intradomicílio (Tabela 10).

Ao se comparar as condições dos domicílios das entrevistadas usuárias de repelentes nas unidades pesquisadas dos sistemas público e privado de saúde, foi verificado que as proporções de todas as seis variáveis avaliadas diferiram (teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$ ). A quase totalidade dos parâmetros estudados mostrou que as residências das gestantes atendidas nas unidades do SUS foram aquelas com as maiores porcentagens de características favoráveis à presença de mosquitos: 88,56% (178/201) moravam em casas; 84,58% (170/201) residiam em domicílios com proveniência da água de abastecimento por rede de distribuição pública ou caminhão-pipa; 41,79% (84/201) relataram intermitência no abastecimento semanal de água por seis dias ou menos na residência; 57,21% (115/201) informaram que a destinação de efluentes domésticos era feita em fossa ou à céu aberto; 46,3% (93/201) reponderaram que havia armazenamento intradomiciliar de água em baldes, bacias, toneis, outros. A única exceção foi para a variável cultivo intradomiciliar de plantas, na qual se verificou maiores porcentagens de gestantes nas unidades pesquisadas do sistema privado que cultivavam plantas nestes ambientes (com pratinhos ou sem pratinhos que acumulavam água). Isso correspondeu a 35,2% (62/176) em comparação às 17,9% (36/201) reportadas nas unidades pesquisadas do SUS (Tabela 10).

**Tabela 10** - Características dos domicílios das gestantes usuárias de repelentes tópicos durante a epidemia de Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Características do ambiente das residências das gestantes	Total		Unidades pesquisadas				P-valor
	n	%	SUS		Privado		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Tipo de moradia</b>							<b>0,000</b>
Apartamento	136	36,1	23	11,4	113	64,2	
Casa	241	63,9	178	88,6	63	35,8	
<b>Proveniência da água de abastecimento</b>							<b>0,000</b>
Rede de distribuição	279	74,0	168	83,6	111	63,1	
Poço	95	25,2	31	15,4	64	36,4	
Caminhão-pipa	3	0,8	2	1,0	1	0,6	
<b>Frequência semanal de abastecimento de água (dias)</b>							<b>0,000</b>
7 (diária)	275	72,9	117	58,2	158	89,8	
6 (falta por 1 dia)	4	1,1	3	1,5	1	0,6	
5 (falta por 2 dias)	18	4,8	15	7,5	3	1,7	
4 (falta por 3 dias)	24	6,4	20	10,0	4	2,3	
3 (falta por 4 dias)	37	9,8	31	15,4	6	3,4	
≥ 2 (falta ≥5 dias)	19	5,0	15	7,5	4	2,3	
<b>Destinação de efluentes domésticos</b>							<b>0,000</b>
Rede coletora	217	60,3	74	39,2	143	83,6	
Fossa	130	36,1	102	54,0	28	16,4	
Céu aberto	13	3,6	13	6,9	NA	NA	
<b>Armazenamento de água no interior da moradia</b>							<b>0,000</b>
Sim	108	28,6	93	46,3	15	8,5	
Não	269	71,4	108	53,7	161	91,5	
<b>Cultivo de plantas no interior da moradia</b>							<b>0,000</b>
Sim (com pratinhos)	52	13,8	16	8,0	36	20,5	
Sim (sem pratinhos)	46	12,2	20	10,0	26	14,8	
Não	279	74,0	165	82,1	114	64,8	

$n_{\text{total}}=377$ ;  $n_{\text{SUS}}=201$ ;  $n_{\text{privado}}=176$  (frequência absoluta para as variáveis tipo de moradia; proveniência da água de abastecimento; frequência semanal de abastecimento de água; armazenamento de água no interior da moradia; cultivo de plantas no interior da moradia).

$n_{\text{total}}=360$ ;  $n_{\text{SUS}}=189$ ;  $n_{\text{privado}}=171$  (frequência absoluta para a variável destinação de efluentes domésticos).

NA: não aplicável (inexistente).

% - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

Em relação ao peridomicílio das residências das participantes usuárias de repelentes, também foram relatadas situações passíveis de promover a existência de mosquitos nestas localidades para todas as quatro variáveis avaliadas. As proporções para cada condição favorável no peridomicílio foram: 3,18% (12/377) das gestantes informaram que o lixo era incinerado/enterrado ou destinado a céu aberto; 37,67% (142/377) relataram a existência de edificações/terrenos abandonados e/ou em obras; 58,09% (219/377) reportaram a ocorrência de locais com acúmulo e/ou circulação de água; e 74,80% (282/377) reconheceram a existência de locais com vegetação (Tabela 11).

A comparação entre as proporções das características dos peridomicílios das residências das participantes usuárias de repelentes assistidas nas unidades de saúde pública e privada pesquisadas mostraram que duas das quatro variáveis avaliadas (destinação do lixo; e locais com

acúmulo e/ou circulação de água) apresentaram diferenças (teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$ ). Novamente, uma maior porcentagem das gestantes entrevistadas nas unidades do SUS estava exposta a condições ambientais que favoreciam a manutenção de populações mosquitos nas proximidades de suas residências, ou seja, 5,47% (11/201) relataram que a destinação do lixo da residência era feita por incineração/soterramento ou a céu aberto; e 64,18% (129/201) informaram haver a presença de locais com acúmulo e/ou circulação de água na vizinhança (Tabela 11).

**Tabela 11** - Características dos peridomicílios das gestantes usuárias de repelentes tópicos durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Características do ambiente dos peridomicílios das gestantes	Total		Unidades pesquisadas				P-valor
			SUS		Privado		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Destinação do lixo</b>							<b>0,022</b>
Recolhimento empresa de limpeza	365	96,8	190	94,5	175	99,4	
Queimado/ enterrado	6	1,6	5	2,5	1	0,6	
Jogado a céu aberto	6	1,6	6	3,0	NA	NA	
<b>Existência de edificações/ terrenos abandonados e/ou em obras</b>							0,716
Sim	142	37,7	74	36,8	68	38,6	
Não	235	62,3	127	63,2	108	61,4	
<b>Locais com acúmulo e/ou circulação de água</b>							<b>0,010</b>
Sim	219	58,1	129	64,2	90	51,1	
Não	158	41,9	72	35,8	86	48,9	
<b>Locais com vegetação</b>							0,695
Sim	282	74,8	152	75,6	130	73,9	
Não	95	25,2	49	24,4	46	26,1	

$n_{\text{total}}=377$ ;  $n_{\text{SUS}}=201$ ;  $n_{\text{privado}}=176$  (frequência absoluta para as variáveis destinação do lixo; existência de edificações/terrenos abandonados e/ou em obras; locais com acúmulo e/ou circulação de água; locais com vegetação).

NA: não aplicável (inexistente).

% - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

### 4.3.3 Perfil de utilização de repelentes pelas gestantes

#### 4.3.3.1 Tipos de compostos ativos

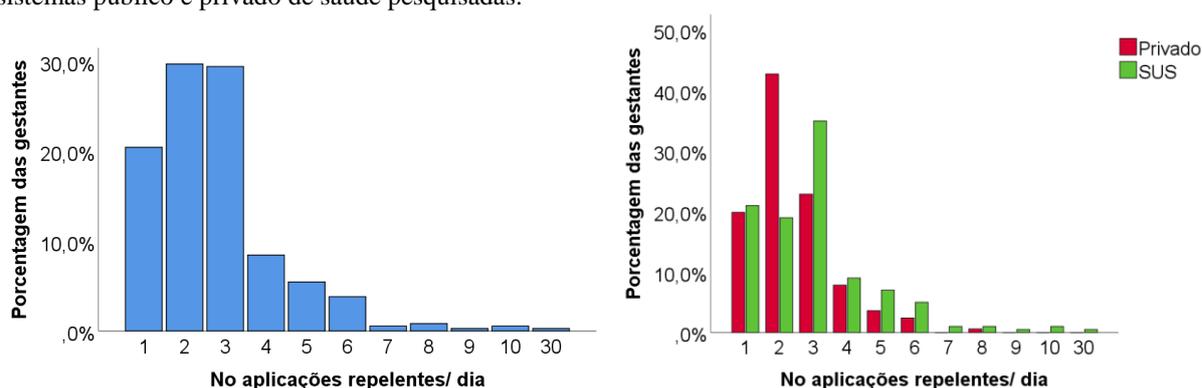
Os componentes ativos dos repelentes empregados pelas gestantes pesquisadas foram DEET, icaridina, IR3535 e citronela, tendo sido aplicados, respectivamente por 72,7% (274/377), 22,3% (84/377), 9,3% (35/377) e 1,3% (5/377) das entrevistadas que afirmaram utilizar tais produtos tópicos. Ainda, 1,9% (7/377) das gestantes que faziam uso de repelentes afirmaram não lembrar da denominação ou do fabricante do produto utilizado ou não foi possível encontrarmos no mercado o repelente cujo nome nos foi fornecido. Assim, o composto ativo foi considerado

como indefinido (Tabela 12). O DEET foi o componente ativo mais frequentemente utilizado pelas participantes deste estudo, entretanto, foi verificado que as mulheres das unidades avaliadas no sistema público utilizavam este químico em maior proporção (85,6% ; 172/201) em comparação àquelas das clínicas privadas (58%; 102/176; teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$ ) (Tabela 12).

#### 4.3.3.2 Intensidade diária de uso habitual (número de aplicações e tempo de reaplicações)

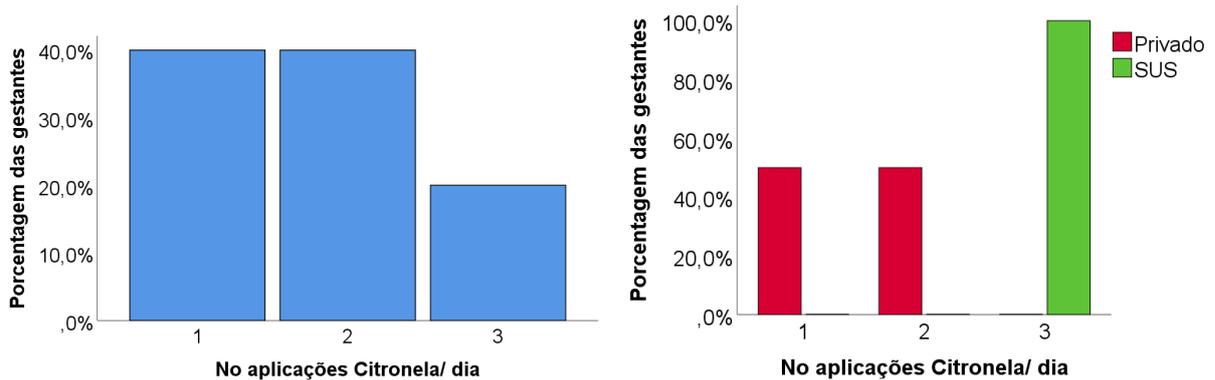
O presente estudo mostrou que, entre as gestantes que utilizaram repelentes tópicos, o número médio de aplicações dos produtos por dia de uso habitual foi 2,79 vezes (Tabela 12), com valores mínimo de uma e máximo de 30 aplicações diárias (Figura 5). Entre as 377 usuárias de repelentes, 11 não souberam informar o número de aplicações, sendo 10 participantes das clínicas privadas e uma do SUS. Foi constatado ainda que, em média, as gestantes entrevistadas nas unidades públicas pesquisadas aplicaram repelentes mais vezes por dia de uso (3,10 aplicações) em comparação às assistidas na rede privada (2,43 aplicações; teste de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ ) (Tabela 12). A dispersão do número de aplicações de repelentes por dia de uso também foi maior entre as entrevistadas nas unidades do SUS (variância de 6,599) em comparação às das clínicas privadas (variância de 1,495; teste de Moses;  $p = 0,000$ ) (Figura 5).

**Figura 5** - Número de aplicações de repelentes tópicos por dia de uso habitual realizados pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.



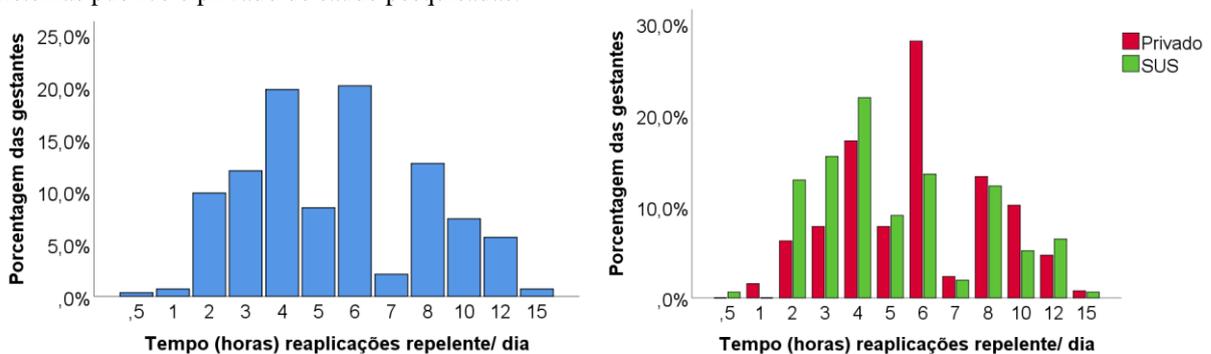
As análises específicas para os compostos DEET, icaridina, IR3535 e citronela, separadamente, mostraram que, em média, os repelentes foram aplicados 2,9; 2,5; 2,46 e 1,8 vezes ao dia, respectivamente (Tabela 12). Não houve diferenças entre as médias do número de aplicação para cada tipo de composto ativo ao se comparar as respostas das gestantes atendidas nas unidades públicas e privadas de saúde pesquisadas (teste de Mann-Whitney;  $p > 0,05$ ) (Tabela 12). Entretanto, foram observadas diferenças nas dispersões para as substâncias DEET, icaridina





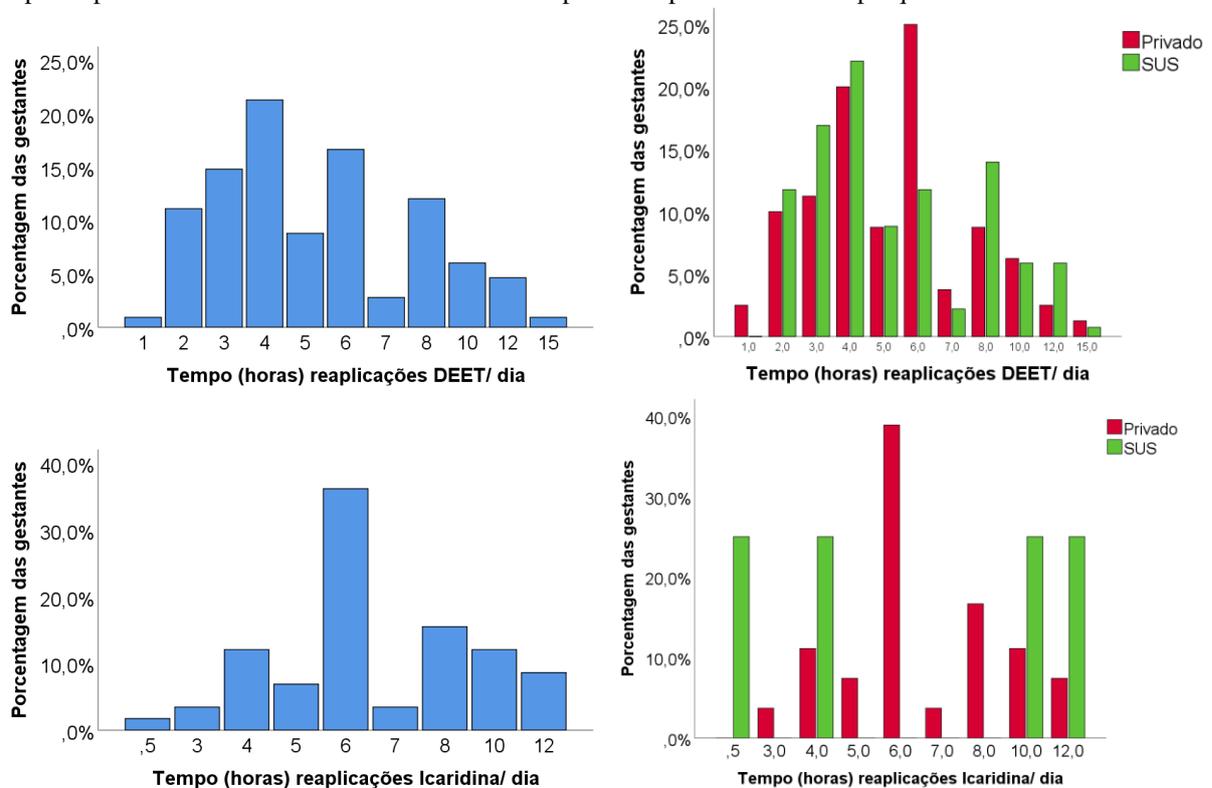
No que se refere ao tempo de reaplicação dos repelentes, o presente estudo mostrou que o intervalo de tempo médio entre as reaplicações dos produtos por dia foi de 5,684 horas (Tabela 12), com limites mínimo de 30 minutos e máximo de 15 horas (Figura 7). Entre as 377 participantes que fizeram uso de repelentes tópicos, 19 não souberam informar o intervalo de reaplicações e 75 não foram contabilizadas para este parâmetro por só terem o hábito de aplicar o repelente uma única vez ao dia. Das gestantes que não foram incluídas, 46 haviam sido entrevistadas nas unidades pesquisadas do SUS e 48 nas clínicas privadas. Foi constatado ainda que, em média, as grávidas entrevistadas no sistema público foram aquelas que reaplicaram os repelentes com menor intervalo de tempo num dia de uso (5,371 horas) em comparação com as das clínicas privadas (6,063 horas; teste de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ ) (Tabela 12). Entretanto, a dispersão do tempo de reaplicação não diferiu entre as mulheres pesquisadas nos dois sistemas de saúde (teste de Moses;  $p = 0,701$ ), cujas variâncias foram de 7,413 e de 8,461, respectivamente, para as unidades pesquisadas no sistema privado e no SUS.

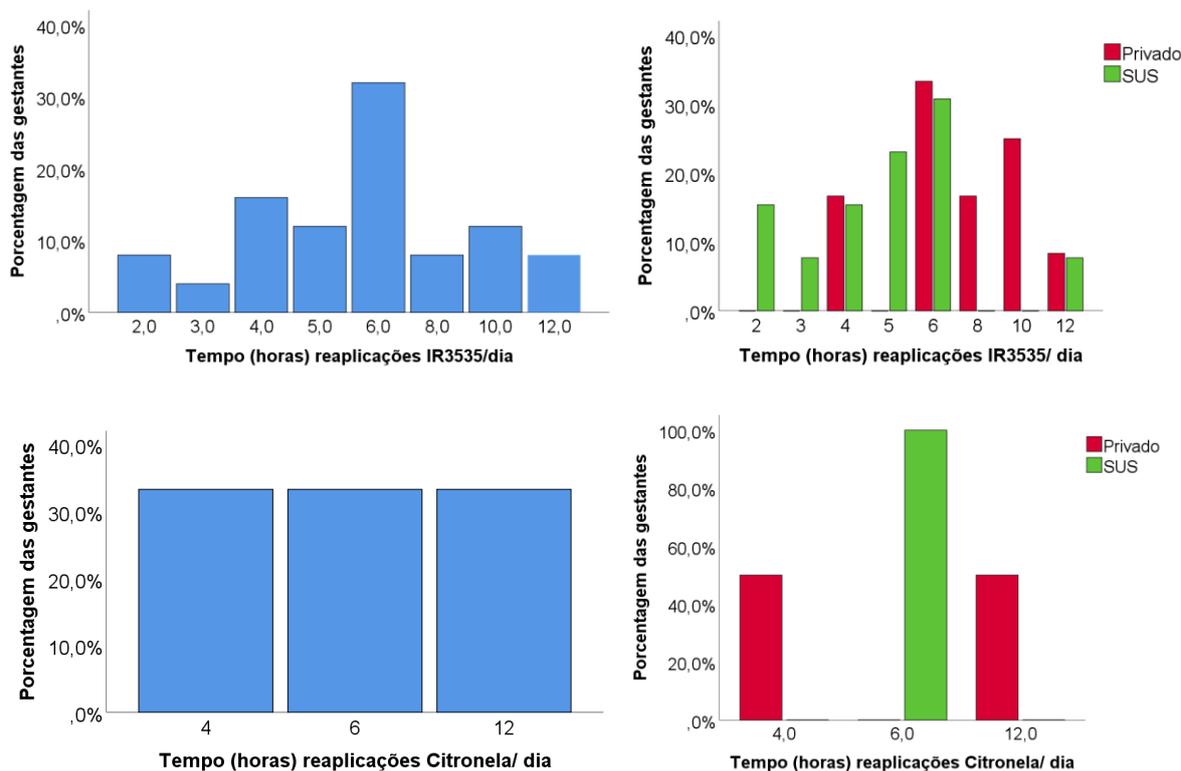
**Figura 7** - Tempo de reaplicação de repelentes tópicos por dia de uso habitual realizados pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.



As análises específicas para os compostos DEET, icaridina, IR3535 e citronela, separadamente, mostraram que, em média, os intervalos de tempos de reaplicações dos repelentes foram 5,421; 6,836; 6,240 e 7,333 horas em um dia de uso habitual, respectivamente (Tabela 12). Houve diferença entre as médias do tempo de reaplicação apenas para o composto IR3535 (teste de Mann-Whitney;  $p < 0,05$ ) ao se comparar as respostas das gestantes atendidas nas unidades públicas e privadas de saúde pesquisadas, cujo tempo médio de reaplicação foi superior nas unidades pesquisadas do SUS (Tabela 12). Adicionalmente, as dispersões das médias dos tempos de reaplicações para as substâncias icaridina e citronela diferiram entre as unidades estudadas de ambos os sistemas de saúde (teste de Moses;  $p < 0,05$ ). Enquanto o composto icaridina apresentou maior variância para as unidades avaliadas do SUS (variâncias de 28,23 para as unidades públicas *versus* 5,37 para as privadas), o composto citronela apresentou maior variância para aquelas estudadas no sistema privado (variâncias de 32,0 para as clínicas privadas *versus* inexistente para as públicas) (Figura 8).

**Figura 8** - Tempo de reaplicações de repelentes tópicos à base de DEET, icaridina, IR3535 e citronela por dia de uso habitual realizados pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.





#### 4.3.3.3 Períodos do dia de aplicação e tipos de ambientes em que fazia uso

Os períodos da manhã (75,1%; 283/377) e da noite (77,5%; 292/377) foram os horários em que a maior proporção do total das gestantes aplicavam os repelentes tópicos (Tabela 12). Adicionalmente, a diferenciação das entrevistadas por unidades estudadas em cada sistema de saúde, evidenciou que a maior proporção das participantes das clínicas privadas utilizava estes produtos tópicos pela manhã (81,8%; 144/176), ao passo que, a maior proporção das do SUS aplicava os repelentes a noite (89,1%; 179/201) (Tabela 12).

Em relação aos ambientes em que as gestantes faziam uso de repelentes, 63,4% (239/377) destas mulheres os utilizava em qualquer tipo de localidade, fosse a própria residência ou qualquer outro local, sendo a maior porcentagem reportada no SUS (68,2%; 137/201) em comparação com o sistema privado (58%; 102/176) (Tabela 12). Já entre as participantes que não utilizavam os produtos em qualquer lugar, verificamos que as do SUS tiveram preferência pelo interior de suas residências (27,4%; 55/201) ao passo que as da rede privada preferiam quaisquer ambientes que não fossem os seus domicílios (ao ar livre: 34,1%, 60/176; ambiente público fechado: 25,6%, 45/176; local de trabalho: 26,1%, 46/176; interior de outras residências: 22,2%, 39/176) (Tabela 12).

## 4.3.3.4 Áreas preferenciais de uso no corpo

Os membros superiores (braços: 95,8%, 361/377; mãos: 87,5%, 330/377) e inferiores (pés: 93,6%, 353/377; pernas: 90,2%, 340/377) foram as áreas do corpo em que a maior proporção do total das gestantes aplicavam os repelentes. Tal situação se repetiu para as participantes nas unidades avaliadas do SUS e do sistema privado (Tabela 12).

Adicionalmente, foi observado que, para quase todas as partes do corpo, as frequências de aplicação de repelentes foram maiores entre as entrevistadas do SUS em comparação às das clínicas privadas avaliadas, com exceção para a região dos seios (SUS: 2,5%, 5/201; rede privada: 7,4%, 13/176;  $p=0,026$ ) (Tabela 12).

**Tabela 12** - Perfil de utilização de repelentes tópicos pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Perfil de utilização de repelentes pelas gestantes	Total		Unidades pesquisadas				p-valor
			SUS		Privado		
	n	% ou Média	n	% ou Média	n	% ou Média	
<b>Composto ativo</b>							
DEET	274	72,7%	172	85,6%	102	58,0%	<b>0,000</b>
Icaridina	84	22,3%	4	2,0%	80	45,5%	<b>0,000</b>
IR3535	35	9,3%	20	10,0%	15	8,5%	0,634
Citronela	5	1,3%	1	0,5%	4	2,3%	0,133
Indefinido	7	1,9%	7	3,5%	NA	NA	<b>0,012</b>
<b>Nº de aplicações/ dia</b>	366	2,79	200	3,10	166	2,43	<b>0,001</b>
<b>Nº de aplicações/ dia/ tipo de composto</b>							
DEET	267	2,90	171	3,01	96	2,72	0,226
Icaridina	78	2,50	4	9,25	74	2,14	0,177
IR3535	35	2,46	20	2,9	15	1,87	0,191
Citronela	5	1,80	1	3,00	4	1,50	0,400
<b>Tempo de reaplicações/ dia</b>	283	5,684	155	5,371	128	6,063	<b>0,007</b>
<b>Tempo de reaplicações/ dia/ tipo de composto</b>							
DEET	216	5,421	136	5,449	80	5,375	0,793
Icaridina	58	6,836	4	6,625	54	6,852	0,918
IR3535	25	6,240	13	5,077	12	7,500	<b>0,019</b>
Citronela	3	7,333	1	6,000	2	8,000	1,000
<b>Períodos do dia de aplicação</b>							
Manhã (06:00 - 11:59)	283	75,1%	139	69,2%	144	81,8%	<b>0,005</b>
Tarde (12:00 - 17:59)	252	66,8%	135	67,2%	117	66,5%	0,888
Noite (18:00 - 23:59)	292	77,5%	179	89,1%	113	64,2%	<b>0,000</b>
Madrugada (00:00 - 05:59)	4	1,1%	3	1,5%	1	0,6%	0,382
<b>Tipos de ambientes em que fazia uso</b>							
Em todo lugar	239	63,4%	137	68,2%	102	58,0%	<b>0,040</b>
Ao ar livre	70	18,6%	10	5,0%	60	34,1%	<b>0,000</b>
Ambiente público fechado	49	13,0%	4	2,0%	45	25,6%	<b>0,000</b>
Interior da residência	69	18,3%	55	27,4%	14	8,0%	<b>0,000</b>
Local de trabalho	55	14,6%	9	4,5%	46	26,1%	<b>0,000</b>
Interior de outras residências	45	11,9%	6	3,0%	39	22,2%	<b>0,000</b>

<b>Áreas preferenciais do corpo para aplicação</b>							
Braços	361	95,8%	197	98,0%	164	93,2%	<b>0,020</b>
Pés	353	93,6%	185	92,0%	168	95,5%	0,175
Pernas	340	90,2%	198	98,5%	142	80,7%	<b>0,000</b>
Mãos	330	87,5%	183	91,0%	147	83,5%	<b>0,027</b>
Pescoço	236	62,6%	139	69,2%	97	55,1%	<b>0,005</b>
Rosto	129	34,2%	86	42,8%	43	24,4%	<b>0,000</b>
Costas	128	34,0%	95	47,3%	33	18,8%	<b>0,000</b>
Barriga	125	33,2%	108	53,7%	17	9,7%	<b>0,000</b>
Orelhas	27	7,2%	13	6,5%	14	8,0%	0,576
Seio	18	4,8%	5	2,5%	13	7,4%	<b>0,026</b>
Cabelo	2	0,5%	1	0,5%	1	0,6%	0,925
Nádegas	1	0,3%	1	0,5%	NA	NA	0,349

$n_{total}=377$ ;  $n_{SUS}=201$ ;  $n_{privado}=176$  (frequência absoluta para as variáveis relativas ao composto ativo; aos períodos do dia de aplicação; aos tipos de ambiente em que fazia uso; e às áreas preferenciais do corpo para aplicação).

$n_{total}=366$ ;  $n_{SUS}=200$ ;  $n_{privado}=166$  (frequência absoluta para a variável N° de aplicações/ dia)

$n_{total}=267$ ;  $n_{SUS}=171$ ;  $n_{privado}=96$  (frequência absoluta para a variável N° de aplicações DEET/ dia)

$n_{total}=78$ ;  $n_{SUS}=4$ ;  $n_{privado}=74$  (frequência absoluta para a variável N° de aplicações icaridina/ dia)

$n_{total}=35$ ;  $n_{SUS}=20$ ;  $n_{privado}=15$  (frequência absoluta para a variável N° de aplicações IR3535/ dia)

$n_{total}=5$ ;  $n_{SUS}=1$ ;  $n_{privado}=4$  (frequência absoluta para a variável N° de aplicações citronela/ dia)

$n_{total}=283$ ;  $n_{SUS}=155$ ;  $n_{privado}=128$  (frequência absoluta para a variável tempo de reaplicações/ dia)

$n_{total}=216$ ;  $n_{SUS}=136$ ;  $n_{privado}=80$  (frequência absoluta para a variável tempo de reaplicações DEET/ dia)

$n_{total}=58$ ;  $n_{SUS}=4$ ;  $n_{privado}=54$  (frequência absoluta para a variável tempo de reaplicações icaridina/ dia)

$n_{total}=25$ ;  $n_{SUS}=13$ ;  $n_{privado}=12$  (frequência absoluta para a variável tempo de reaplicações IR3535/ dia)

$n_{total}=3$ ;  $n_{SUS}=1$ ;  $n_{privado}=2$  (frequência absoluta para a variável tempo de reaplicações citronela/ dia)

NA: não aplicável (inexistente).

Média - teste de Mann-Whitney; % - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p<0,05$  foi considerado significativo.

#### **4.3.4 Cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos adversos de repelentes nas gestantes**

Cuidados como realizar a lavagem das mãos após a aplicação dos repelentes; evitar o contato dos produtos com as mucosas (olhos, boca e narinas); evitar aplicações sobre lesões dérmicas; evitar o uso para dormir; a não aplicação em momentos de alimentação; o uso dos repelentes apenas nas áreas corporais expostas ou sobre as vestimentas; e a não utilização concomitante com outros cosméticos na mesma região do corpo foram as condições avaliadas passíveis de minimizar a exposição a tais produtos bem como evitar a potencialização dos efeitos adversos. Entre estas sete situações mencionadas, 70% ou mais das participantes estavam utilizando os repelentes de maneira cuidadosa, com exceção da variável aplicação para dormir, na qual 41,9% (158/377) das gestantes afirmaram não aplicar tal produto antes do repouso (Tabela 13).

Cinco dos nove parâmetros não diferiram ao se comparar as porcentagens das mulheres por unidade de saúde estudadas em cada rede de atendimento. Entre as análises que divergiram, a quase totalidade das formas de utilização que poderiam promover a exposição excessiva e a ocorrência de efeitos adversos ao repelentes foram reportadas em maior porcentagem nas

unidades estudadas vinculadas ao SUS (aplicação para dormir, aplicação sob as vestimentas, e não aplicar sobre os vestuários). O uso concomitante com outros cosméticos foi a única exceção em que um maior percentual das mulheres das clínicas privadas avaliadas esteve fazendo uso inadequado (Tabela 13).

**Tabela 13** - Tipos de cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos adversos dos repelentes tópicos nas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos adversos dos repelentes tópicos	Total		Unidades pesquisadas				P-valor
	n	%	SUS		Privado		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Lavagem das mãos após o uso</b>							0,248
Sim	270	71,6	149	74,1	121	68,8	
Não	107	28,4	52	25,9	55	31,3	
<b>Ocorrência de contato com mucosas</b>							0,272
Sim	93	24,7	45	22,4	48	27,3	
Não	284	75,3	156	77,6	128	72,7	
<b>Aplicação sobre lesões dérmicas</b>							0,399
Sim	60	15,9	29	14,4	31	17,6	
Não	317	84,1	172	85,6	145	82,4	
<b>Aplicação para dormir</b>							<b>0,000</b>
Sim	219	58,1	162	80,6	57	32,4	
Não	158	41,9	39	19,4	119	67,6	
<b>Aplicação em momentos de alimentação</b>							0,643
Sim	26	6,9	15	7,5	11	6,3	
Não	351	93,1	186	92,5	165	93,8	
<b>Formas de aplicação do repelente tópico com as vestimentas</b>							
Área corporal exposta	376	99,7	200	99,5	176	100,0	0,349
Sob vestimentas	147	39,0	121	60,2	26	14,8	<b>0,000</b>
Sobre vestimentas	66	17,5	18	9,0	48	27,3	<b>0,000</b>
<b>Uso de cosmético na mesma região corporal concomitantemente com repelentes tópicos</b>							
Sim	121	32,1	46	22,9	75	42,6	<b>0,000</b>
Não	256	67,9	155	77,1	101	57,4	

$n_{\text{total}}=377$ ;  $n_{\text{SUS}}=201$ ;  $n_{\text{privado}}=176$  (frequência absoluta para todas as variáveis relativas aos cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos adversos dos repelentes tópicos).

% - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

Em relação às 121 gestantes que afirmaram utilizar cosméticos concomitantemente aos repelentes tópicos nas mesmas áreas do corpo, verificamos que o hidratante corporal foi o produto mais frequentemente empregado (76%; 92/121), entretanto, sem diferença significativa entre os grupos de gestantes atendidas nas unidades avaliadas vinculadas ao SUS e ao sistema privado. A única exceção foi para o cosmético protetor solar, que foi utilizado em maior proporção pelas mulheres assistidas nas unidades pesquisadas do sistema privado (Tabela 14).

**Tabela 14** - Tipos de cosméticos usados concomitantemente com o repelente tópico, na mesma região corporal, pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas..

Tipos de cosméticos usados concomitantemente com o repelente tópico	Total		Unidades pesquisadas				p-valor
			SUS		Privado		
	n	%	n	%	n	%	
Hidratante	92	76,0%	31	67,4%	61	81,3%	0,081
Perfume	27	22,3%	12	26,1%	15	20,0%	0,435
Protetor solar	26	21,5%	5	10,9%	21	28,0%	<b>0,026</b>
Óleo corporal	10	8,3%	6	13,0%	4	5,3%	0,135
Maquiagem	6	5,0%	1	2,2%	5	6,7%	0,269

$n_{total}=121$ ;  $n_{SUS}=46$ ;  $n_{privado}=75$  (frequência absoluta para a variável relativa às gestantes que afirmaram utilizar pelo menos um tipo de cosmético concomitantemente com o repelente tópico na mesma área corporal).

% - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p<0,05$  foi considerado significativo.

### 4.3.5 Eventos adversos ao uso de repelentes nas gestantes

Cerca de 70% das gestantes (252/377) informaram não apresentar eventos adversos após a aplicação tópica de repelentes, tendo sido 144 participantes pesquisadas em unidades do SUS e 108 nas clínicas do sistema privado. Entre as entrevistadas que reportaram pelo menos um tipo de efeito adverso (33,2%; 125/377), a náusea (49,6%; 62/125) foi a reação mais frequente tanto para as mulheres entrevistadas nas unidades públicas (50,9%; 29/57) como nas clínicas privadas (48,5%; 33/68) de saúde pesquisadas. Adicionalmente, foram reportados sintomas dérmicos (dermatite, urticária, prurido, aquecimento e ressecamento dérmicos), respiratórios (tosse, espirro, rinite, falta de ar e asma) e neurológicos (cefaléia e tontura). Entre todas reações, as frequências dos sintomas dérmicos foram as únicas que diferiram entre os grupos de gestantes pesquisadas no SUS e nas clínicas privadas, com maior porcentagem nas unidades públicas (Tabela 15).

**Tabela 15** - Efeitos adversos ao uso de repelentes tópicos nas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Eventos adversos ao uso de repelentes tópicos	Total		Unidades pesquisadas				p-valor
			SUS		Privado		
	n	%	n	%	n	%	
Náusea	62	49,6%	29	50,9	33	48,5	0,794
Sintomas dérmicos	49	39,2%	32	56,1	17	25,0	<b>0,000</b>
Sintomas respiratórios	37	29,6%	14	24,6	23	33,8	0,259
Sintomas neurológicos	12	9,6%	8	14,0	4	5,9	0,123

$n_{total}=125$ ;  $n_{SUS}=57$ ;  $n_{privado}=68$  (frequência absoluta para a variável relativa às gestantes que afirmaram apresentar pelo menos um evento adverso ao uso de repelente).

% - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p<0,05$  foi considerado significativo.

### 4.3.6 Fontes determinantes para a escolha do repelente

As principais fontes determinantes para a escolha dos modelos e marcas dos repelentes tópicos utilizados pelas gestantes foram as próprias entrevistadas (51,5%; 194/377), a partir de informações obtidas na internet, nos meios de comunicação em massa (televisão, jornais, revistas e rádio) ou por conhecimento prévio à gravidez (Tabela 16). A escolha própria foi também a opção mais frequente nos dois sistemas de saúde, mas diferenças importantes foram observadas para os outros motivos de escolhas dos produtos. Percentualmente, os médicos obstetras pré-natalistas que acompanhavam as gestantes foram a segunda fonte mais importante na determinação da escolha do repelente usado pelas entrevistadas do sistema privado de saúde (34,7%; 61/176) ao passo que nas unidades pesquisadas do SUS foram os familiares/amigos (26,4%; 53/201) (Tabela 16).

**Tabela 16** - Fontes determinantes para a escolha dos repelentes tópicos pelas gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Fontes determinantes para a escolha dos repelentes tópicos	Total		Unidades pesquisadas				p-valor
			SUS		Privado		
	n	%	n	%	n	%	
Escolha própria	194	51,5	113	56,2	81	46,0	<b>0,000</b>
Familiar/amigo	78	20,7	53	26,4	25	14,2	
Médico obstetra	78	20,7	17	8,5	61	34,7	
Farmacêutico/balconista farmácia	16	4,2	12	6,0	4	2,3	
Outros profissionais de saúde	8	2,1	4	2,0	4	2,3	
Único disponível no mercado	2	0,5	1	0,5	1	0,6	
Fornecimento pelo SUS	1	0,3	1	0,5	NA	NA	

$n_{total}=377$ ;  $n_{SUS}=201$ ;  $n_{privado}=176$  (frequência absoluta para a variável relativa às fontes determinantes para a escolha dos repelentes tópicos).

NA: não se aplica.

% - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p<0,05$  foi considerado significativo.

### 4.3.7 Orientações fornecidas sobre o uso de repelente

A importância da leitura do rótulo com as informações gerais sobre os repelentes; a orientação de médicos obstetras que realizavam o acompanhamento da gestante, a utilização de repelentes desde o início da gravidez e a proteção de outros moradores do domicílio da gestante são todas questões importantes para promover a proteção eficaz e adequada das mulheres grávidas contra as picadas de mosquitos e o risco de adquirir arboviroses.

Entre todos estes quatro parâmetros avaliados, observamos que mais da metade das repostas foram afirmativas, com destaque para as 95% (358/377) das gestantes que utilizaram

repelentes desde o primeiro trimestre gestacional (Tabela 17). Ao comparamos as frequências entre os grupos de gestantes assistidas nas unidades de saúde de ambas as redes, observamos diferenças nas proporções das respostas para quase todas as variáveis, exceto para a variável do uso por outros moradores da residência (Tabela 17).

**Tabela 17** - Orientações sobre o uso de repelentes tópicos às gestantes durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco (Brasil) em 2016, segundo as participantes assistidas nas unidades dos sistemas público e privado de saúde pesquisadas.

Orientações fornecidas sobre o uso de repelentes tópicos	Total		Unidades pesquisadas				P-valor
			SUS		Privado		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Leitura do rótulo dos produtos</b>							<b>0,018</b>
Sim	207	54,9	99	49,3	108	61,4	
Não	170	45,1	102	50,7	68	38,6	
<b>Orientação pré-natalista obstétrica</b>							<b>0,000</b>
Sim	259	68,7	111	55,2	148	84,1	
Não	108	28,6	82	40,8	26	14,8	
Ignorado	10	2,7	8	4,0	2	1,1	
<b>Uso desde o primeiro trimestre gestacional</b>							<b>0,022</b>
Sim	358	95,0	186	92,5	172	97,7	
Não	19	5,0	15	7,5	4	2,3	
<b>Uso por outros moradores da residência</b>							0,397
Sim	199	52,8	102	50,7	97	55,1	
Não	178	47,2	99	49,3	79	44,9	

$n_{\text{total}}=377$ ;  $n_{\text{SUS}}=201$ ;  $n_{\text{privado}}=176$  (frequência absoluta para as variáveis relativas às orientações fornecidas sobre o uso de repelentes tópicos).

Ignorado (orientação pré-natalista obstétrica): pacientes que ainda não haviam realizado consulta obstétrica (estavam na primeira consulta).

% - teste  $\chi^2$  Pearson;  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 ESTUDO I – DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ)

O estudo demonstrou que a utilização de medidas de proteção contra mosquitos foi uma prática comum entre as gestantes entrevistadas durante a epidemia de vírus Zika em Pernambuco no ano de 2016, uma vez que, a quase totalidade das grávidas afirmou usar ao menos um método para evitar as picadas destes insetos. Trabalhos anteriores também confirmaram porcentagens altas de uso de tais medidas na gravidez, com valores aproximados de 98% e 74%, durante a circulação do vírus Zika em países do continente americano como Porto Rico (D'ANGELO et al., 2017) e as Ilhas Virgens Americanas (PRUE et al., 2017), respectivamente. Entretanto, apesar dos cuidados adotados pelas participantes do presente estudo, foram detectadas diferenças nas condutas entre as mulheres assistidas nas unidades de saúde públicas e privadas pesquisadas. Estas distinções podem ser reflexo das disparidades entre os diferentes estratos sociais.

Nesse sentido, observamos que um percentual maior de gestantes atendidas nas unidades pesquisadas do serviço público de saúde era socialmente mais vulnerável às doenças transmitidas por mosquitos vetores. Isso porque elas tinham as piores condições educacionais e socioeconômicas, incluindo até mesmo casos de gravidez na adolescência. A gestação nesta fase da vida é uma questão social tão importante que é considerada como um preciso indicador demográfico e de saúde para medir o desenvolvimento de um país (MOLINA; ARAYA, 2012). Além disso, uma proporção maior de gestantes atendidas nas unidades públicas avaliadas estavam mais expostas a condições ambientais que favoreciam a presença de mosquitos dentro de suas residências ou em áreas próximas, quando comparadas com as participantes assistidas nas unidades pesquisadas do sistema privado de saúde.

No que se refere às questões das medidas de proteção empregadas na gestação, o número médio de métodos utilizados por cada participante foi maior entre as usuárias das clínicas privadas em comparação com aquelas pesquisadas nas unidades do SUS. Este é um ponto relevante segundo Stürchler (2001), que recomenda fortemente associar diferentes medidas de proteção contra mosquitos, pois nenhum método isolado é totalmente eficaz no combate às picadas destes insetos. Adicionalmente, a importância de se familiarizar com as medidas de proteção também é enfatizada pois, quando usadas corretamente (STÜRCHLER, 2001), elas são capazes de reduzir significativamente as taxas de picadas dos mosquitos (GUJRAL et al., 2007). O estudo de Legorreta-Soberanis et al. (2017), realizado no México, corrobora nossos achados.

Eles observaram que as famílias socialmente vulneráveis gastam menos e usam menos medidas de proteção contra mosquitos, ou seja, aquelas cujos chefes são menos instruídos ou desempregados, bem como as famílias que vivem em edificações não permanentes e em áreas rurais (LEGORRETA-SOBERANIS et al., 2017).

Outra diferença entre as gestantes atendidas nas unidades avaliadas dos dois sistemas de saúde é que uma proporção maior das participantes das clínicas particulares utilizava as medidas mais apropriadas para a gravidez, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde e pela Organização Mundial de Saúde. Tais medidas compreenderam: repelentes tópicos; mosquiteiros; vestimentas que cobriam uma extensa superfície corporal (camisas longas, calças compridas e/ou calçados fechados); janelas e/ ou porta contendo telas antimosquito; e ar condicionado. O mosquiteiro (BRASIL, 2016b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b) foi a única exceção de uma medida recomendada que foi usada em maior porcentagem pelas participantes entrevistadas no SUS.

O uso de repelentes tópicos é uma medida bastante eficiente para se evitar as picadas de mosquitos, sendo apropriada também para utilização por mulheres grávidas, visto que, tais produtos são eficientes e seguros quando aplicados de acordo com as instruções dos rótulos e aprovados pelos órgãos de saúde competentes (KOREN; MATSUI; BAILEY, 2003; MCGREADY et al., 2001; PATEL et al., 2016). No presente trabalho, cerca de 70% (377/539) das gestantes utilizaram estes químicos para proteção contra picadas de mosquitos, sendo o segundo método mais empregado na gravidez pelas entrevistadas durante a epidemia de ZIKV em Pernambuco.

Além do Brasil, o uso de repelentes na gravidez foi relatado em outros países do continente americano durante a circulação do ZIKV em 2016. Foram observados percentuais em torno de 80% (494/639), 74% (77/104) e 45,8% (1055/2364) de mulheres grávidas que usavam pelo menos ocasionalmente tais produtos nos Estados Unidos (BERENSON et al., 2017), Ilhas Virgens Americanas (PRUE et al., 2017) e em Porto Rico (D'ANGELO et al., 2017), respectivamente.

Em contraste ao nosso estudo, Quintana-Domeque; Carvalho; de Oliveira (2018) descreveram um percentual de apenas 20,77% de mulheres em idade reprodutiva usando repelente em oito capitais dos estados do Nordeste brasileiro durante a epidemia de ZIKV em 2016. No entanto, o estudo incluiu todas as mulheres de 15 a 49 anos e não apenas as grávidas como nós fizemos. Além disso, consideramos como uso de repelente a sua aplicação em pelo menos uma vez por semana ao passo que eles consideravam o uso como frequente ou sempre.

A alta proporção de uso de repelente em nosso estudo foi causada principalmente pelas gestantes participantes das clínicas privadas em comparação a aquelas atendidas nas unidades pesquisadas do SUS. As principais razões para tal diferença podem ter sido a baixa escolaridade e o alto custo para a aquisição frequente desses produtos. Enquanto o baixo nível de instrução poderia interferir na compreensão sobre a dinâmica das doenças transmitidas por mosquitos e na importância em adotar métodos de proteção contra estes insetos, os preços dos repelentes poderiam inviabilizar a compra pela população de baixa renda.

Gryseels et al. (2015) também já observaram, em uma comunidade de baixa escolaridade e renda, residente em área endêmica para malária no Camboja, que, apesar da distribuição em massa de repelentes e de campanhas educativas, apenas 62,8% (247/393) participantes relataram adesão aos produtos dos 96,9% (381/393) que receberam tais químicos gratuitamente. Além disso, Berenson et al. (2017) reportaram que 20,6% (121/639) das gestantes apontaram que o elevado custo dos repelentes inviabilizou sua aquisição nos Estados Unidos durante a circulação do vírus Zika em 2016.

Além das questões de acessibilidade e compreensão discutidas anteriormente, outras causas, como a preocupação com possíveis danos à saúde fetal, foram apontadas como responsáveis pela recusa dos repelentes na gestação. Durante o surto de ZIKV de 2016 nos Estados Unidos e em Porto Rico, respectivamente, 45,4% (279/639) (BERENSON et al., 2017) e 15,3% (329/2241) (D'ANGELO et al., 2017) das mulheres grávidas estavam preocupadas com essa possibilidade de malefícios aos bebês.

No entanto, um ensaio clínico randomizado duplo-cego sugeriu a segurança do uso regular de repelente à base de DEET durante os segundo e terceiro trimestres de gestação. Este composto ativo foi detectado em 8% (4/50) das amostras de sangue do cordão umbilical, mas nenhum efeito adverso na sobrevivência, crescimento ou desenvolvimento ao nascimento foi encontrado nos recém-nascidos. Nem mesmo um ano depois. As mulheres também não tiveram efeitos adversos neurológicos, gastrointestinais ou dermatológicos (MCGREADY et al., 2001). Mais estudos com mulheres grávidas ainda são necessários no primeiro trimestre da gestação, e para os outros tipos de compostos ativos repelentes. Até o momento, o uso desses produtos continua a ser uma medida importante de proteção pessoal para as gestantes, a fim de minimizar os riscos de ataques por vetores durante as epidemias de Zika e de outros arbovírus (PAUMGARTTEN; DELGADO, 2016; PILEGGI et al., 2016).

Apesar daquele único trabalho avaliando os efeitos dos repelentes tópicos na gestação humana, existem vários estudos experimentais com fêmeas grávidas de animais, a exemplo de ratos e coelhos. A maioria deles mostrou que os compostos ativos presentes nos repelentes

tópicos não são agentes reprotóxicos, ou seja, não são capazes de induzir efeitos adversos no feto e nem de interferir na função reprodutiva. Tais estudos avaliaram os efeitos das substâncias DEET e icaridina (ABU-QARE; ABOU-DONIA, 2003; ASTROFF et al., 1999, 2000; SCHOENIG et al., 1994; SNODGRASS; NELSON; WEEKS, 1982; WRIGHT et al., 1992). Não existem relatos de abordagens com animais para a substância IR3535 na gravidez (PILEGGI et al., 2016). Snodgrass; Nelson; Weeks (1982) mostraram que a absorção tópica de DEET é baixa, com valores abaixo de 10% da dose aplicada. No entanto, a exposição excessiva, em altas doses e a introdução por via oral do DEET podem causar alguns efeitos neurotóxicos (WRIGHT et al., 1992), redução do peso fetal e morte em ratos (SCHOENIG et al., 1994).

Outra medida altamente recomendada para proteção contra as picadas de mosquitos na gravidez é a adoção de vestimentas compridas (calças, camisas de mangas compridas, meias e/ou sapatos fechados) (PPAV WORKING GROUPS, 2011). A principal vantagem desta é não causar problemas à saúde humana, já que é uma medida física, ao passo que o inconveniente é o aumento da temperatura corporal (STEFANI et al., 2009). Em nosso estudo, mais da metade das participantes (293/539) usavam roupas compridas, contudo, a adoção desta medida precisa ser mais estimulada.

A porcentagem de mulheres grávidas que usaram tal método teve uma grande variação durante o surto de Zika de 2016 no continente americano. Por exemplo, quase 60% (380/639) das imigrantes grávidas provenientes de áreas com circulação do ZIKV usavam roupas cobrindo braços e pernas, pelo menos ocasionalmente, nos Estados Unidos (BERENSON et al., 2017). Porcentagens menores, em torno de 26,9% (28/104) e 11% (262/2364) foram relatadas, respectivamente, nas Ilhas Virgens dos EUA (PRUE et al., 2017) e em Porto Rico (D'ANGELO et al., 2017). Os menores percentuais (8,93%) foram observados precisamente no Nordeste brasileiro, por Quintana-Domeque; Carvalho; de Oliveira (2018), entre mulheres em idade reprodutiva. A baixa porcentagem em comparação à do nosso estudo foi decorrente, possivelmente, da inclusão de todas as mulheres de 15 a 49 anos que usavam frequentemente ou sempre roupas compridas claras, ao passo que, no nosso trabalho consideramos apenas as grávidas que usavam vestimentas compridas de qualquer cor e pelo menos um dia por semana (QUINTANA-DOMEQUE; CARVALHO; DE OLIVEIRA, 2018).

Embora a utilização de vestimentas compridas tenha sido a terceira medida de proteção mais comum em nosso estudo, uma grande diferença foi observada entre as participantes oriundas das unidades dos dois sistemas de saúde pesquisados. Enquanto mais de 80% (165/196) das participantes das clínicas particulares usavam roupas compridas para proteção contra picadas

de mosquitos, apenas 37,3% (128/343) das mulheres atendidas nas unidades pesquisadas do SUS as adotavam.

O aquecimento corporal pode ter sido um provável motivo para as gestantes não usarem roupas longas como medida de proteção contra mosquitos em Pernambuco. As altas temperaturas ao longo do ano nesse estado, com média anual de 25,8°C na capital Recife (BRASIL, 2016e), podem desencorajar o uso destas vestimentas por mulheres grávidas de baixa renda, pois elas geralmente dependem de transportes coletivos, que não possuem ar condicionado, para os deslocamentos diários. Por outro lado, as mulheres grávidas de média e alta renda geralmente têm veículo próprio e podem usar o ar condicionado para minimizar o calor e, assim, tornar a roupa longa um método viável de proteção.

Tamanho é o incômodo causado pelo aquecimento ocasionado pelas roupas longas que esta foi a principal causa apontada pelas grávidas (76,4%; 1783/2339) para negar a adesão a tal medida durante o surto de ZIKV de 2016 em Porto Rico (D'ANGELO et al., 2017). Intervenções educacionais na comunidade podem ser estratégias promissoras para alcançar uma maior adesão às medidas de proteção contra vetores de arbovírus. Isso foi mostrado por Choo; Blackwood (2017) que descreveram um aumento de 194,74% após campanhas educativas na adoção de roupas compridas como medida de proteção por estudantes durante a circulação do vírus chikungunya em uma área pobre do México. Lá, o calor também foi apontado como a barreira mais significativa (CHOO; BLACKWOOD, 2017).

A baixa adesão a roupas compridas pelas gestantes atendidas nas unidades de saúde pesquisadas no SUS pode ter sido causada também pelos altos custos de aquisições frequentes de vestimentas, pois as roupas muitas vezes deixavam de caber nos corpos destas mulheres devido ao aumento natural de peso na gravidez. D'Angelo et al. (2017) já mencionaram que 19,7% das gestantes afirmaram que as roupas não cabiam em função da gestação e 4,7% não possuíam tais roupas durante a epidemia de ZIKV em Porto Rico.

Tanto o ar-condicionado quanto as telas antimosquito usadas nas portas/janelas do ambiente doméstico são medidas de proteção adequadas, pois dificultam a entrada intradomiciliar e as atividades de repasto sanguíneo dos mosquitos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016c). No entanto, ambos os métodos não foram uma opção viável para a população de baixa renda assistida nas unidades de saúde pesquisadas possivelmente devido aos altos custos de aquisição e/ou manutenção. Tanto é que apenas 7,9% (27/539) e 5% (17/539) das gestantes pesquisadas no SUS relataram utilizar, respectivamente, ar-condicionado e portas/janelas teladas em suas casas.

Neste sentido, a influência da questão econômica para a adoção destes dois métodos de proteção já foi demonstrada nos achados de Reiter et al. (2003). Eles relataram que a soropositividade da dengue estava significativamente associada a fatores econômicos, como a ausência de ar condicionado e a pequena quantidade de equipamentos dentro dos domicílios. Tal estudo foi realizado durante uma epidemia em duas cidades fronteiriças entre o México e os Estados Unidos. Eles também informaram que os domicílios da cidade mexicana tinham uma pequena porcentagem de janelas teladas em comparação com os da cidade americana, que dispunham de melhores condições econômicas (REITER et al., 2003).

O uso de mosquiteiros é outra medida de proteção eficiente para evitar o contato com mosquitos durante o período de sono e descanso. Eles têm a vantagem de não causar reações adversas nem danos à saúde humana, como as medidas químicas (inseticidas e repelentes) (PPAV WORKING GROUPS, 2011; STEFANI et al., 2009). No entanto, um baixo percentual de aproximadamente 11% (61/539) das gestantes utilizou esse método em nosso estudo. Situação semelhante também foi observada por outros autores que relataram percentuais de 10,6% (11/104) e 17,4% (424/2.364) durante epidemias de ZIKV nas Ilhas Virgens dos Estados Unidos (PRUE et al., 2017) e Porto Rico (D'ANGELO et al., 2017), respectivamente.

A principal limitação para o uso do mosquiteiro parece ser o inconveniente resultante da elevação da temperatura debaixo dele, principalmente nos países tropicais. Isso pode ser um obstáculo para a adoção deste produto como medida de proteção contra picadas de mosquitos, mesmo por pessoas que tenham mosquiteiros em suas casas (PULFORD et al., 2011). Uma alternativa para esse problema seria a utilização concomitante de ventiladores elétricos direcionados aos mosquiteiros (OYEKALE, 2014) ou de ar condicionado (PPAV WORKING GROUPS, 2011).

Quando comparamos as gestantes pelo tipo de sistema de saúde, as pacientes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS utilizaram mosquiteiros em maior proporção do que aquelas atendidas nos consultórios particulares avaliados. Na medida em que o mosquiteiro é eficiente e de baixo custo, este é um método altamente apropriado para o período de descanso da população de baixa renda. Principalmente porque outras medidas também eficientes, como os repelentes tópicos não são indicadas durante o período de sono (PPAV WORKING GROUPS, 2011) e os custos do ar-condicionado são quase proibitivos para a população mais carente. Assim, o uso de tal método deveria ser mais estimulado. Vale salientar que nenhuma das participantes do presente estudo relatou adotar mosquiteiros impregnados com piretróides, que é uma prática comum em áreas endêmicas de malária nos países africanos.

Além do descrito anteriormente, foram relatadas outras medidas consideradas pelas gestantes como protetoras contra picadas de mosquitos, embora nenhuma delas seja suficientemente eficiente, segura para a saúde e nem recomendada para uso na gravidez segundo as instituições de saúde brasileiras e internacionais. Surpreendentemente, em nosso estudo, o ventilador elétrico foi a primeira medida mais utilizada pelas participantes. Snehalatha et al. (2003) também relataram que tais dispositivos domésticos foram citados como o principal método de proteção por moradores de áreas urbanas e rurais no sul da Índia, com um percentual máximo de uso de até 90% dos entrevistados. Essa região era endêmica para filariose linfática e encefalite japonesa, cujas espécies de mosquito vetores mais prevalentes eram *Cx. quinquefasciatus* e *An. subpictus* (SNEHALATHA et al., 2003).

Embora o uso de ventiladores elétricos domésticos não seja sugerido como uma medida de proteção contra picadas de mosquitos, o PPAV WORKING GROUPS (2011) afirmam que eles podem ser usados como um método complementar. Isso ocorre porque o fluxo de ar produzido por tais dispositivos é capaz de interromper o voo dos mosquitos, fazendo com que eles se refugiem até que os aparelhos sejam desligados (PPAV WORKING GROUPS, 2011). Adicionalmente, a ventilação artificial pode diluir os atraentes químicos voláteis emitidos pelo corpo humano (por exemplo, CO<sub>2</sub> e ácido lático) com a consequente redução da dosagem percebida pelos órgãos quimiossensíveis dos mosquitos (HOFFMANN; MILLER, 2002). Assim, sugere-se que, em caso de uso adicional de ventiladores elétricos, estes operem em rotação máxima e sejam posicionados próximos à fonte de atração química (humana) para permitir um aumento da turbulência e um fluxo de vento linear (HOFFMANN; MILLER, 2003).

Além destes dispositivos elétricos poderem ser utilizados como medida auxiliar contra picadas de mosquitos, eles também promovem conforto durante as estações mais quentes (HOFFMANN; MILLER, 2002, 2003). Conforme mencionado previamente, o Nordeste brasileiro apresenta altas temperaturas ao longo do ano, portanto, o uso de ventiladores domésticos é um hábito comum da população para reduzir o calor no interior dos domicílios, principalmente para as famílias de baixa renda, que não podem ter aparelhos de ar condicionado. Isso explicaria porque uma porcentagem maior de mulheres grávidas atendidas no SUS usavam esses aparelhos em comparação com as das clínicas privadas.

Já os inseticidas domésticos são métodos geralmente eficazes para combater numerosas espécies de mosquitos (AVICOR; WAJIDI; JAAL, 2015; MULLA et al., 2001; SYAFRUDDIN et al., 2014), no entanto, não são apropriados para a utilização durante a gestação. Tanto é que, a inclusão destes produtos como na recomendação para mulheres grávidas em áreas com circulação

do ZIKV não é contemplada nem pelo Ministério da Saúde e nem pelos manuais da Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2016b; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016b).

Os inseticidas de uso domiciliares são produtos constituídos principalmente por compostos sintéticos pertencentes à classes dos piretróides (ACHMADI; PAULUHN, 1998), a exemplo da permetrina, aletrina, imitropina, estrobina, cujas formas de apresentação podem ser aerossóis (latas de spray) ou sistemas de vaporização de liberação lenta (espirais/ sentinelas, pastilhas e vaporizador líquido) (BECKER et al., 2010). Apesar do alto poder inseticida (AVICOR; WAJIDI; JAAL, 2015; MULLA et al., 2001; SYAFRUDDIN et al., 2014), devido às propriedades de causar morte e efeito nocaute decorrentes de sua neurotoxicidade (BECKER et al., 2010), a utilização frequente destas substâncias pode induzir resistência nas populações de mosquitos (AVICOR; WAJIDI; OWUSU, 2017; MACORIS et al., 2018).

Outra grande desvantagem é que essas substâncias podem ser danosas à saúde humana, especialmente durante exposições constantes a longo prazo. A toxicidade aguda dos compostos inseticidas para os humanos e outros mamíferos é mensurada pelo efeito letal em animais experimentais (DL<sub>50</sub>, ou seja, dose letal para 50% dos animais), geralmente ratos, cuja exposição é realizada por via dérmica e oral (BECKER et al., 2010). Segundo os critérios da OMS, os níveis de toxicidade dos piretróides são altamente variáveis a depender de fatores como as proporções dos isômeros químicos e do veículo usado para a administração. Os inseticidas piretróides são classificados como moderadamente perigosos, levemente perigoso ou improváveis de causar problemas agudos pelo uso normal, sendo enquadrados nas classes de toxicidade II, III e U, respectivamente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Os piretróides de uso doméstico são passíveis de causar neurotoxicidade em humanos, pois agem modificando os canais de sódio e de cloro nos axônios acarretando a alteração da função normal dos nervos (ZAMKOWSKA et al., 2018). Isso pode induzir a ocorrência sintomas agudos como tremores, agressividade, aumento da sensibilidade a estímulos externos, prostração e parastesia (MIYAMOTO et al., 1995; SAILLENFAIT; NDIAYE; SABATÉ, 2015). Sintomas respiratórios, irritação dérmica e oculares também já foram observadas (SAILLENFAIT; NDIAYE; SABATÉ, 2015). Adicionalmente, os piretróides também apresentam impacto negativo na saúde reprodutiva humana, pois são disruptores endócrinos, que atuam como agonistas de receptores de estrógeno e antagonistas dos receptores andrógenos além de apresentarem propriedades anti-androgênicas, e afetam ainda a qualidade do sêmen (ZAMKOWSKA et al., 2018). Há também alguns estudos sugestivos de relações entre a exposição aos piretróides na gravidez e possíveis alterações no desenvolvimento

neurocomportamental precoce e mudanças sutis nos mecanismos imunológicos das crianças (SAILLENFAIT; NDIAYE; SABATÉ, 2015).

No nosso estudo, o aerosol foi a forma mais frequente de apresentação dentre todos os inseticidas utilizados pelas participantes. Ele foi a quarta medida de proteção contra mosquitos mais comum entre todos os 17 métodos utilizados na gestação. No entanto, os aerossóis foram preferidos pelas grávidas assistidas nas unidades pesquisadas do SUS em comparação àquelas atendidas nas clínicas privadas avaliadas. Os inseticidas espirais/sentinelas também foram mais frequentemente empregados pelas pacientes do sistema público de saúde do que pelas do sistema privado. Possivelmente, a maior razão para tal diferença, foi apenas o custo dos produtos e não necessariamente a preocupação com uma possível maior exposição e consequente danos à saúde materna e fetal decorrente da forma de liberação deste químico ao ambiente; haja vista que, em relação ao segundo tipo de inseticida mais frequente (pastilha e vaporizador líquido), houve o predomínio de uso pelas gestantes da rede privada ao invés daquelas atendidas no sistema público.

Corroborando com a nossa discussão, Chabert et al. (2016) demonstraram, em uma coorte realizada na França, que as mulheres grávidas têm um conhecimento limitado em relação aos problemas de saúde decorrentes da exposição a potenciais substâncias tóxicas na gravidez, dentre as quais os inseticidas domésticos estão incluídos. Além disso, eles concluíram que as gestantes não recebem informações suficientes sobre a exposição a possíveis agentes reprotóxicos; entretanto, aquelas com maior escolaridade e ocupação qualificada são melhor informadas e mais aptas a buscarem informações por conta própria, através da mídia ou internet (CHABERT et al., 2016).

Neste sentido a contribuição dos profissionais de saúde pre-natalistas é fundamental no que diz respeito ao repasse do conhecimento e à educação sobre os agentes prejudiciais à saúde reprodutiva. Apesar disso, há alguns empecilhos para a transmissão destas informações, como exemplo do receio em amedrontar os pacientes ou da falta de treinamento durante o curso médico (CHABERT et al., 2016; STOTLAND et al., 2014). Assim, nossos achados são relevantes tanto para informar às gestantes sobre a importância e a necessidade de se evitar ou minimizar a exposição a qualquer tipo de substância inseticida na gravidez bem como para enfatizar aos profissionais de saúde que acompanham a gestação sobre a importância e a necessidade de melhores orientações.

A raquete elétrica foi outro método de proteção comumente reportado pelas participantes em Pernambuco. Esta medida consiste em um dispositivo doméstico em forma de raquete utilizado para matar insetos, incluindo mosquitos, através de choque por descarga

elétrica. Este produto é amplamente utilizado em países tropicais (IOANNIDIS et al., 2014; MUANGMAN; SCOTT; KEOROCHANA, 2007); entretanto, nós não encontramos estudos científicos testando a eficiência deste método contra as picadas de mosquitos bem como ele não é mencionado por organizações de saúde brasileiras e internacionais. A raquete elétrica poderia ser um dispositivo complementar para pessoas com mobilidade reduzida ou idosas (POLLICK, 2018), mas, de acordo com nossa experiência ela exige muita atenção para localizar e eletrocutar os mosquitos antes das picadas. Além disso, há registros de casos humanos de queimaduras causadas pelo utilização de tal produto. Assim, é fundamental seguir as instruções de uso e manter as raquetes elétricas longe de fontes inflamáveis (IOANNIDIS et al., 2014; MUANGMAN; SCOTT; KEOROCHANA, 2007).

As gestantes acompanhadas nas unidades pesquisadas do sistema privado de saúde utilizaram as raquetes elétricas em maior porcentagem do que aquelas entrevistadas no SUS. A necessidade frequente e repetitiva de eletrocutar os mosquitos nas residências com altas densidades de vetores pode fazer com que este método seja incômodo e cansativo para as mulheres grávidas, especialmente para aquelas de baixa renda, que geralmente residem em ambientes favoráveis aos mosquitos (áreas adensadas e com condições sanitárias precárias). A perturbação devido à presença de mosquitos adultos no interior de residências na Região Metropolitana do Recife (RMR) já foi relatada por Correia et al. (2012). Eles observaram médias de 32,9 mosquitos/quarto/noite para a espécie *Culex quinquefasciatus* em uma comunidade de baixa renda na cidade de Olinda, localizada na RMR (CORREIA et al., 2012). Ramesh; Cameron; Spence (2018) também reportaram uma grande quantidade de adultos ao realizarem coletas diárias, através de apiradores e de armadilhas de captura por um período de 1 mês (julho a agosto/2015) em residências na cidade de Recife e Olinda. Naquele período foram obtidas 188 e 970 fêmeas adultas das espécies *Ae. aegypti* e *Cx. quinquefasciatus*, respectivamente (RAMESH; CAMERON; SPENCE, 2018). Adicionalmente, o custo de aquisição destes dispositivos e a inevitabilidade de substituições ou de recarregar as baterias também podem ter sido algumas possíveis razões para a diferença entre as unidades pesquisadas nos dois sistemas de saúde.

No nosso trabalho também foi observada, em pequenas porcentagens (abaixo de 3%), a utilização de outras medidas de proteção consideradas pelas participantes como protetivas contra as picadas de mosquitos. No entanto, nenhuma delas era suficientemente eficiente ou reconhecida pelas instituições de saúde brasileiras ou internacionais. Tais métodos foram: hidratante/óleos corporais; velas/incensos aromatizados (MÜLLER et al., 2009; RODRIGUEZ et al., 2017); repelentes caseiros (cravo, canela, outros) para uso tópico; repelentes ultrasônicos; cultivo de

plantas ou borrifação intradomiciliar de extratos de plantas (CANADA, 2012; SEYOUM et al., 2002a, 2002b); e armadilhas luminosas (NASCI; HARRIS; PORTER, 1983; PPAV WORKING GROUPS, 2011). A porcentagem de participantes que utilizaram as medidas previamente mencionadas não diferiram entre as unidades pesquisadas em ambos os sistemas de saúde, embora, alguns destes métodos fossem mais baratos e de fácil acesso, especialmente para as famílias mais pobres, a exemplo do uso de plantas com propriedades inseticidas (KARUNAMOORTHY; HUSEN, 2012; MAVUNDZA et al., 2011).

Adicionalmente, as vestimentas impregnadas com permetrina foram outra medida utilizada por uma pequena porcentagem das participantes do nosso estudo e que também não está mencionada nos manuais e orientações do Ministério da Saúde e da OMS para o uso durante a gravidez. Apenas as entrevistadas abordadas na rede privada de saúde adotaram este método, fato que não causa admiração, pois estas roupas têm um custo elevado, inviabilizando a aquisição pelas gestantes de baixa renda do SUS.

Além disso, o uso de vestuários com permetrina não é uma medida de proteção adotada habitualmente pela população conforme podemos verificar no trabalho de Berenson et al. (2017), pois, mesmo a adoção deste método tendo sido sugerida pelo CDC nos Estados Unidos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018b), eles relataram que uma alta porcentagem (70,9%; n=376) das gestantes entrevistadas em seu estudo que nunca utilizava vestimentas impregnadas com permetrina. Tal trabalho avaliou as práticas preventivas na gravidez contra um possível surto de ZIKV no estado do Texas (BERENSON et al., 2017).

Banks et al. (2015); Orsborne et al. (2016) demonstraram, através de estudos laboratoriais, que as vestimentas impregnadas com permetrina promovem uma proteção significativa contra o pouso e as picadas da espécie *Ae. aegypti*. Além de auxiliarem na proteção mecânica, tais roupas afetam as habilidades motoras destes insetos (atuam sobre os canais de sódio dos neurônios), provocando o efeito nocaute e mortalidade destes mosquitos, em decorrência do tratamento com o referido composto químico (BANKS et al., 2015; ORSBORNE et al., 2016). Em seu estudo, Orsborne et al. (2016) observaram ainda que as vestimentas que cobrem totalmente o corpo (camisas de mangas longas e calças compridas) protegem mais os humanos contra as picadas do que as roupas que cobrem parcialmente (camisas de mangas curtas e shorts), com reduções nas taxas de picadas de 91% e 49,3%, respectivamente (ORSBORNE et al., 2016).

Uma importante limitação deste método é a redução da proteção contra os pousos e as picadas dos mosquitos na medida em que tais vestimentas vão sendo frequentemente lavadas e engomadas a ferro com a consequente remoção da permetrina. Assim, haverá a necessidade de

fazer um novo tratamento com o referido composto químico ou de adquirir uma nova roupa em curto prazo, aproximadamente, cinco a 10 lavagens (BANKS et al., 2015; ORSBORNE et al., 2016) e uma semana no caso do uso de ferro de passar roupas (BANKS et al., 2015). Neste sentido há ainda o risco de selecionar populações de mosquitos resistentes à permetrina no caso de estas vestimentas serem adotadas por longos períodos, o que superaria os benefícios da proteção fornecida pelas vestimentas, especialmente nas localidades onde já existem altas porcentagens de resistência em insetos (ORSBORNE et al., 2016).

Outra importante questão a ser considerada é que as vestimentas impregnadas com permetrina podem ocasionar efeitos tóxicos aos humanos, haja vista que, existe a migração de tal composto químico a partir destas roupas para a superfície dérmica (SNODGRASS, 1992). Orsborne et al. (2016), por exemplo, relataram presença de permetrina residual na pele até uma hora após a utilização destes vestuários, com reduções nas concentrações posteriormente a este período de tempo (método de HPLC). Mas mesmo com baixas concentrações, a permetrina residual na pele humana resultou em altas taxas de mortalidade e na produção de efeito nocivo nos mosquitos *Ae. aegypti*, inclusive até uma hora após a retirada das roupas. Além disso, se verificou um efeito cumulativo na pele após vários dias de uso de tais vestimentas, com aumento da concentração de permetrina na pele de 0,0018 mg para 0,0033 mg/ml após cinco dias de uso consecutivos da roupa por sete horas a cada dia (ORSBORNE et al., 2016). Appel et al. (2008) também relataram um incremento de aproximadamente 200 vezes na média de metabólitos de permetrina excretados pela urina de soldados que utilizaram uniformes impregnados com permetrina em detrimento daqueles que não fizeram uso de tais vestimentas (APPEL et al., 2008).

A parestesia é o sintoma mais comum entre humanos decorrente da exposição a compostos piretróides, a exemplo da permetrina. Dentre os incômodos estão incluídos formigamentos, pruridos, ardores, dores agudas e pinçamentos na pele, principalmente nas áreas corporais que foram expostas diretamente. Geralmente, tais sensações têm duração de até 24 horas após o contato com o composto químico. A parestesia induzida por piretróides não está associada a intoxicações sistêmicas (APPEL et al., 2008), sendo considerada um efeito incômodo localizado (WILKS, 2000). Provavelmente, tais compostos químicos causam um efeito excitatório direto nas fibras nervosas sensoriais ou nas extremidades do nervo sensorial da pele (RIZZO; KOCSIS; WAXMAN, 1996; SODERLUND, 2002).

A imunotoxicidade também é outro efeito em humanos causado pela exposição aos inseticidas do tipo piretróides, conforme observado por Hadnagy et al. (2003). Eles avaliaram amostras de sangue e soro de pessoas que foram expostas a piretróides (incluindo a permetrina), em residências ou ambientes de trabalho, decorrente de uma operação para controle de insetos

praga na Alemanha. Foi verificada uma tendência sutil de diminuição nos valores de imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM), de componentes do sistema complemento (C3 e C4) e de proteínas da fase aguda (AAG) no início da aplicação (1 a 3 dias de exposição) e a inexistência de subpopulações de linfócitos (CD3+, CD4+ e CD20+) entre 6 e 12 meses após a aplicação dos piretróides (HADNAGY et al., 2003). Entretanto, Hadnagy et al. (2003) comentam que estas leves alterações não têm relevância clínica visto que a média dos valores está dentro da faixa fisiológica normal.

Neste sentido, Appel et al. (2008) recomenda que deve haver um monitoramento rigoroso das taxas de liberação de permetrina a partir de materiais têxteis a fim de garantir padrões de qualidade e segurança para o uso de vestimentas impregnadas com permetrina por humanos (APPEL et al., 2008). Mais estudos ainda serão necessários com grupos de risco específicos como crianças e gestantes.

Em resumo, verificamos que houve deficiências e lacunas na utilização destes métodos por diferentes estratos sociais entre as gestantes das unidades de saúde pesquisadas. As participantes entrevistadas no SUS eram mais vulneráveis aos mosquitos por residirem em domicílios e vizinhanças cujas condições favoreciam a manutenção destes insetos, além de que, utilizavam um menor número de métodos de proteção e uma maior porcentagem de medidas pouco eficientes e danosas à saúde. Assim, os nossos resultados contribuem para alertar aos profissionais de saúde prenatalistas e às equipes multidisciplinares do Programa de Saúde da Família sobre a necessidade de melhorar a transmissão de informação relativa às medidas de proteção contra mosquitos, principalmente para as gestantes de baixa renda. Isto porque, quando estas mulheres receberem o conhecimento adequado, elas poderão estar aptas a escolherem medidas de proteção mais eficientes, seguras e apropriadas que se enquadrem em suas realidades e possibilidades financeiras.

## 5.2 ESTUDO II - ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ)

A abordagem analítico transversal deste trabalho mostrou que o uso de repelentes tópicos esteve associado às gestantes com maiores idades e melhores condições socioeconômicas na população estudada de mulheres grávidas em Pernambuco. Assim, evidenciamos uma lacuna no uso de medidas de proteção pessoal contra mosquitos vetores para diferentes estratos sociais. O estudo de Souza et al. (2018) corrobora com os nossos achados, uma vez que, eles verificaram que a maior prevalência de microcefalia ocorreu em áreas com as piores condições

socioeconômicas da capital do estado de Pernambuco, Recife, durante a epidemia de ZIKV. Tal heterogeneidade espacial das malformações congênitas demonstra o quão vulneráveis ao risco de infecção estão sujeitas as populações de baixa renda (SOUZA et al., 2018).

Adicionalmente ao nosso estudo, Mouchtouri et al. (2017) também relatou que, na Grécia, as gestantes com idades de 30 anos ou mais e provenientes de grupos sociais mais favorecidos (renda média a alta; graduação na área das ciências; ocupação como servidora pública) apresentaram melhores conhecimentos, atitudes e práticas em relação à prevenção contra picadas de mosquitos e a compreensão sobre a arbovirose causada pelo ZIKV. Apesar de não ter havido a circulação do referido vírus na Grécia, tal país foi alvo de campanhas publicitárias massivas em relação às medidas preventivas contra a infecção pelo ZIKV, pois esta região foi considerada como área receptiva no continente europeu (MOUCHTOURI et al., 2017).

Durante a recente epidemia brasileira de ZIKV, também houve campanhas em massa com o intuito de disseminar informações sobre como identificar e eliminar ambientes domésticos favoráveis ao mosquito *Aedes aegypti* (BRASIL, 2016b). As condições dos ambientes dos domicílios e peridomicílios são cruciais para a manutenção das arboviroses conforme mostrado em diversos estudos. Zellweger et al. (2017), por exemplo, observaram uma associação entre a incidência de dengue e o tipo de habitação durante epidemias na Nova Caledônia, onde o número de casos aumentou nas áreas com menos apartamentos (ZELLWEGER et al., 2017). Além disso, o hábito de acumular água no interior das residências, seja para o uso doméstico ou para outros propósitos, foi identificado como uma fator determinante para a endemicidade de dengue em Porto Rico (BARRERA; AMADOR; MACKAY, 2011). Uma situação semelhante pode ser observada no Brasil, onde o fornecimento intermitente de água potável aumenta o número de criadouros de mosquitos vetores de doenças (AUGUSTO et al., 2016). Criadouros crípticos de mosquitos, a exemplo das fossas sépticas, são outros pontos críticos para a produção e a manutenção e de altas densidades de mosquitos (BARRERA; AMADOR; MACKAY, 2011). Zellweger et al. (2017) também já evidenciaram a importância da cobertura vegetal, após observarem o aumento da incidência de dengue em cenários urbanos com ampla superfície de vegetação (ZELLWEGER et al., 2017).

Os resultados do nosso estudo geraram um alerta visto que, os domicílios com as características ambientais mais propensas às maiores densidades de mosquito foram, contraditoriamente, aqueles em que a população de gestantes pesquisadas apresentaram menos chances de usar repelentes durante a epidemia pernambucana de Zika. Já em relação às condições peridomiciliares, não foi verificada associações entre as áreas mais susceptíveis à existência de mosquitos e o uso de repelentes tópicos pelas grávidas, ou seja, os fatores de exposição na

circunvizinhança não pareceram ser importantes para as gestantes a ponto de resultarem numa maior chance de elas se protegerem empregando tais químicos. Assim, os achados do nosso trabalho sugerem que, mesmo com a ampla difusão de informação durante a epidemia de ZIKV no Brasil, apenas a presença em potencial de criadouros de mosquitos no ambiente do domicílio e do peridomicílio não foram suficientes para promover o uso de repelentes tópicos pela população de gestantes avaliadas.

Neste sentido, os nossos achados nos levaram a concluir que as questões educacionais e econômicas foram os principais fatores para compreender a dinâmica do uso repelente na gravidez durante a epidemia de ZIKV em Pernambuco. Além disso, a separação das participantes por sistema de saúde utilizado para o atendimento pré-natal foi adequada para representar tanto a influência da educação como dos fatores econômicos. No Brasil, os usuários do sistema público de saúde são principalmente pessoas de baixa renda que não podem pagar por uma assistência de melhor qualidade no sistema privado (PIETROBON; PRADO; CAETANO, 2008). Adicionalmente, os resultados da nossa abordagem descritiva indicaram que o maior percentual de mulheres grávidas atendidas em unidades públicas também foram as que tiveram menor nível educacional e status econômico, juntamente com as condições mais favoráveis aos mosquitos em suas residências e nas proximidades.

O nível educacional das gestantes foi considerado como a principal hipótese para explicar nossos resultados. Poucos anos de estudo podem interferir na capacidade de compreender a dinâmica das doenças transmitidas por mosquitos e na importância de adotar métodos de proteção contra estes insetos; mesmo quando a informação é amplamente divulgada em campanhas de saúde. Esta hipótese ficou clara com as duas últimas questões abertas do nosso questionário. Enquanto quase todas as mulheres entrevistadas em unidades públicas relataram que o uso repelente era importante para a proteção contra picadas de mosquitos; metade delas não usava este produto. A principal razão para nunca utilizar repelente foi devido ao descuido, desleixo ou falta de interesse, considerando todas as gestantes atendidas nas unidades públicas pesquisadas que negaram a utilização deste produto.

Tal situação também pôde ser observada numa comunidade de baixa renda e educação em área endêmica para malária no Camboja. Lá, apesar da distribuição em massa de repelentes e de campanhas educacionais, apenas 62,8% (247/393) entrevistados relataram o uso frequente destes produtos entre os 96,9% (381/393) que receberam os repelentes gratuitamente (GRYSEELS et al., 2015). Vale ressaltar que, assim como o ZIKV, a malária também está envolvida com desfechos adversos da gravidez. Além disso, Quintana-Domeque; Carvalho; de Oliveira (2018) relataram que, entre as mulheres em idade reprodutiva, as mais instruídas eram

mais propensas a serem informadas sobre as malformações congênitas do ZIKV; tiveram mais chances de ter comportamentos preventivos contra o ZIKV (por exemplo, o uso de repelentes); e eram menos propensas a sofrer com os sintomas desta arbovirose. Eles avaliaram mulheres entre 15 e 49 anos, durante a epidemia de ZIKV de 2016 em nove capitais do Nordeste, incluindo Recife (QUINTANA-DOMEQUE; CARVALHO; DE OLIVEIRA, 2018).

Outra hipótese crucial para explicar os nossos achados seria o custo financeiro dos repelentes. Durante o período estudado, os preços médios dos produtos variaram entre R\$15,00 e R\$ 80,00 na capital pernambucana, dependendo do volume e dos compostos ativos. Já o salário mínimo brasileiro era de R\$ 880,00 por mês (BRASIL, 2015d). O preço foi a segunda justificativa mais frequente das gestantes atendidas no sistema público que negaram o uso de tais produtos, segundo a pergunta 69 do questionário. Além disso, o custo do repelente não foi mencionado como justificativa pelas mulheres grávidas não usuárias destes produtos que foram entrevistadas nas clínicas privadas. Assim, a escassez de recursos financeiros foi uma barreira importante para o uso repelente pelas mulheres de baixa renda.

Por fim, algumas questões motivacionais também poderiam ser relevantes para as mulheres grávidas que residiam em áreas com grande número de criadouros e alta densidade de mosquitos, uma vez que elas poderiam pensar: "Qual é o sentido de usar repelentes se é impossível não ser mordido?" Mais uma vez, essa inferência foi baseada nas respostas às duas últimas perguntas abertas do nosso questionário. A justificativa mais frequente (nunca usar repelente devido ao descuido, desleixo ou falta de interesse), juntamente com as repostas da insuficiência na eficácia do repelente e do determinismo no processo saúde-doença (ligado à religião, a exemplo da resposta: "eu só ficarei doente se Deus quiser"; ou às crenças culturais, como por exemplo, "se eu estiver que adoecer, irei adoecer"), que foram apontadas, respectivamente, como as quarta e quinta razões, podem ser explicações para não se usar repelentes nas unidades pesquisadas do sistema público. Adicionalmente, considerando apenas as mulheres atendidas em unidades públicas que responderam "não" à questão 68, observamos que a falta de eficácia e determinismo foram, respectivamente, a primeira e a segunda justificativas mais frequentes para não se considerar importante o uso de repelentes.

Assim, os achados deste estudo reforçam a necessidade de se viabilizar o acesso a repelentes para a população mais carente em períodos de surtos e epidemias de ZIKV, uma vez que, os domicílios menos favorecidos apresentam um maior potencial para ter os criadouros e as condições que possam favorecer a sobrevivência do *Aedes aegypti*, conforme já reportado na região Nordeste do Brasil (CAPRARA et al., 2009). Entretanto, apenas a distribuição destes produtos não irá minimizar o problema da exposição ao ZIKV pelas grávidas mais vulneráveis

no Brasil, uma vez que, tal ação visará apenas as mulheres de baixa renda que querem usar repelentes, mas não podem comprá-los. Nesse sentido, a educação é o fator chave, seja para promover o uso correto de repelentes ou para convencer as mulheres sobre a importância de usá-los em períodos de epidêmicos de ZIKV.

Sob essa perspectiva é importante evidenciar que a adoção de medidas de proteção pessoal, a exemplo dos repelentes, serão apenas ações mitigadoras. A questão fundamental e mais eficiente na dinâmica de combate às arboviroses é conseguir se reduzir as densidades populacionais das potenciais espécies vetoras para níveis incompatíveis com a transmissão ao invés de tentar evitar o contato com os humanos quando as populações destes mosquitos já estiverem bem estabelecidas. Isso pode ser realizado através da melhoria nas condições do saneamento público e das habitações associado a ações de para a eliminação de criadouros, ovos, formas jovens e adultos destes insetos. Enquanto tal situação não se concretizar, e, especialmente, em momentos de epidemias, conforme vivenciado recentemente com o ZIKV no Brasil, continuará sendo preciso recorrer aos métodos de proteção pessoal.

Augusto et al. (2016) reiteram ainda que o componente social é uma questão primordial e deve ser incluído nas estratégias de combate aos mosquitos. Programas centralizados e verticalizados, como aqueles usados historicamente no Brasil para controlar a dengue e que foram mantidos durante as recentes epidemias de ZIKV e chikungunya, não serão capazes de resolver o problema das arboviroses no Brasil (AUGUSTO et al., 2016). Mesmo quando as campanhas educacionais e midiáticas ocorrem, elas podem ser insuficientes para promover a eliminação de criadouros e a adoção de repelentes tópicos e de outros método de proteção contra mosquitos, conforme relatado durante a epidemia de chikungunya nas Ilhas Virgens Americanas (FELDSTEIN et al., 2018). Nesta região, mesmo durante uma epidemia de ZIKV, quando uma porcentagem maior de uso repelente foi observada principalmente dentre as mulheres grávidas, numerosas lacunas foram detectadas em relação à percepção sobre suscetibilidade ao vírus e às ações de proteção contra tais arboviroses. Notadamente, as Ilhas Virgens Americanas implementaram concomitantemente uma distribuição em massa de kits de prevenção contendo repelentes e campanhas educativas sobre o ZIKV (PRUE et al., 2017).

Alguns autores sugeriram métodos para sensibilizar as comunidades afetadas pelo ZIKV ou outras doenças transmitidas por mosquitos vetores. Por exemplo, Gryseels et al. (2015) recomendou a investigação sobre como as estratégias afetam as pessoas em nível local e a necessidade de melhorar as abordagens de envolvimento da comunidade, às vezes, segmentando-as em subgrupos específicos (GRYSEELS et al., 2015). Feldstein et al. (2018) enfatizaram a melhoria das mensagens de saúde, propondo, inclusive, a inclusão de histórias de casos

impactantes em campanhas públicas ou o recrutamento de indivíduos cujos casos de arboviroses tenham sido bem conhecidos na comunidade (FELDSTEIN et al., 2018). Por fim, Prue et al. (2017) sugerem a realização de levantamentos para saber como a informação está sendo recebida, percebida e colocada em prática pela população. Dessa maneira, é possível reconhecer os pontos fortes e fracos dos programas, e os gestores públicos podem reformular e reorientar as mensagens educacionais e enfatizar as ações de proteção (PRUE et al., 2017).

Analisamos ainda a associação entre o uso de repelentes pelas gestantes e seu trimestre gestacional no momento da entrevista (primeiro *versus* segundo ou terceiro trimestre). Este tópico foi relevante no início do estudo porque acreditava-se que as malformações relacionadas ao ZIKV só ocorreriam em casos de infecção materna durante os primeiros três meses. Os resultados, no entanto, não mostraram associação entre o uso de repelentes e o primeiro trimestre de gestação. Depois, Shapiro-Mendoza et al. (2017) verificaram que a infecção pelo ZIKV pode resultar em problemas congênitos em qualquer momento da gestação (SHAPIRO-MENDOZA et al., 2017). Assim, o uso destes produtos foi recomendado em todos os estágios gestacionais.

Em resumo, nossa pesquisa mostrou que o uso de repelentes tópicos foi associado às mulheres grávidas com melhores níveis socioeconômicos e cujas residências eram menos favoráveis aos mosquitos. Entretanto, a utilização dessa medida de proteção pessoal não foi associada às características do ambiente peridomiciliar. Concluímos, assim, que a ampla divulgação pública sobre a importância da adoção de repelentes durante a epidemia de ZIKV em Pernambuco não foi capaz de alcançar de maneira a sensibilizar, convencer ou ser viável para as gestantes mais vulneráveis entrevistadas neste estudo. Neste sentido, nossos achados contribuem para alertar os gestores públicos e as autoridades de saúde sobre a necessidade de priorizar ações coletivas e intervenções voltadas às questões de saúde, educação e saneamento dos grupos sociais mais carentes e sua corresponsabilidade, ao invés de transferir para a população a obrigação de reduzir a exposição aos mosquitos através de atitudes individuais. Negligência e falta de investimento nessa direção podem levar a novas epidemias de ZIKV, como as da dengue que ocorrem regularmente no Brasil.

### 5.3 ESTUDO III - DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTES NA GRAVIDEZ)

#### **5.3.1 Características das gestantes usuárias de repelentes e dos ambientes domiciliar e peridomiciliar delas**

Os resultados relativos às características das gestantes que fizeram o uso de repelentes bem como de seus ambientes domiciliares e peridomiciliares foram bastante semelhantes aos encontrados para a nossa amostra total, que incluiu também as não usuárias dos produtos. Inclusive, todas as variáveis que mostraram divergências entre as gestantes atendidas nas unidades pesquisadas dos sistemas público e privado de saúde se mantiveram significativamente diferentes. Assim, as discussões abordadas no item 7.1 referentes às características das gestantes e de suas residências e dos arredores se aplicam também para esta nova análise e as mesmas não serão novamente detalhadas neste item.

### **5.3.2 Perfil de utilização de repelentes pelas gestantes**

#### **5.3.2.1 Tipos de compostos ativos**

O composto ativo utilizado pela maioria das participantes do nosso estudo foi o DEET, o que não seria surpresa pois, esta era a substância que estava presente na maior variedade dos produtos encontrados comercialmente na cidade de Recife durante a epidemia de ZIKV em 2016. Com relação à variedade de marcas/fabricantes, detectamos sete empresas produtoras de repelentes com DEET a partir das respostas das entrevistadas. Já o número de fabricantes para os compostos IR3535, icaridina e citronela foram, respectivamente seis, quatro e dois. Stefani et al. (2009) corrobora com nossos achados ao verificar que repelentes à base de DEET eram os mais comumente comercializados no Brasil, tanto relativamente às variedades de marcas/fabricantes quanto às formas de apresentação.

Patel et al. (2016), em uma revisão sistemática, identificaram os componentes ativos dos repelentes tópicos mais eficientes contra as espécies *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* e *Culex spp.*, a partir dos produtos comercialmente registrados nos Estados Unidos. O DEET foi considerado como o padrão ouro, inclusive para uso por gestantes, mulheres em período de amamentação e crianças. Estes autores comentaram ainda que as formulações contendo DEET a 20% ou mais promoviam uma proteção por períodos mais longos, de até 12 horas, se comparados aos produtos com concentrações inferiores, as quais variaram entre uma e seis horas (PATEL et al., 2016).

Outra provável razão para que os repelentes com DEET tenham sido os produtos mais frequentemente escolhidos pelas gestantes é que eles apresentavam um menor custo (LEAL, 2014), tendo sido os mais acessíveis economicamente no comércio brasileiro. Isso justificaria o seu maior percentual de utilização pelas usuárias pesquisadas no SUS. A média de preços dos produtos com DEET variou no município de Recife, durante o período das nossas entrevistas,

entre R\$ 15,00 a R\$ 20,00. Já os de icaridina foram os mais onerosos, variando entre R\$ 60,00 e R\$ 80,00.

Uma terceira possibilidade é que o DEET é a mais antiga entre as substâncias químicas sintéticas empregadas na produção de repelentes, sendo utilizada desde 1950 (KOREN; MATSUI; BAILEY, 2003). Assim, conseqüentemente, há um maior número de estudos comprovando a eficácia, segurança e os efeitos adversos dos produtos com DEET, em comparação às outras substâncias mais recentes. Inclusive, o único estudo que avaliou os efeitos da utilização de repelentes na gestação humana foi realizado com produtos à base de DEET (MCGREADY et al., 2001).

Após o DEET, os produtos contendo icaridina são apontados como os agentes de segunda opção. O IR3535 e o óleo de eucalipto limão são opções de produtos naturais razoavelmente eficazes, enquanto, a citronela oferece proteção limitada contra mosquitos vetores bem como escassos estudos científicos sobre seus efeitos adversos (PATEL et al., 2016). Além do tipo de composto mais adequado a cada espécie de mosquito ser importante para a eficácia de um repelente, outra questão fundamental é a sua concentração no produto, que está diretamente envolvida com o tempo de repelência. Tãmanha é a relevância que, Patel et al. (2016) concluíram que, ao se optar pelo uso de repelentes com icaridina ou IR3535, deve ser dado preferência a produtos com concentrações acima de 20%, a fim de obter uma proteção direcionada às espécies *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*.

Recentemente, Leal et al. (2017) reiterou que DEET fornece uma proteção significativamente maior do que o composto icaridina contra as fêmeas das espécies *Ae. aegypti* e *Cx. quinquefasciatus*. Todavia, este mesmo trabalho mostrou ainda que o uso de doses de repelentes com baixa concentração (por exemplo, 7% em produtos comerciais) pode não ser uma medida eficaz para prevenir a transmissão do ZIKV por insetos com idades avançadas, embora, sejam úteis para reduzir as picadas por mosquitos jovens (5-10 dias de idade) e não infectados. Os mosquitos mais perigosos para a transmissão do ZIKV, ou de outros agentes infecciosos, são justamente estes mais idosos, pois, por serem mais velhos, eles já viveram o tempo suficiente após um repasto sanguíneo para que o vírus conseguisse completar seu período de incubação extrínseco e, conseqüentemente, pudesse ser transmitido a outros hospedeiros (LEAL et al., 2017).

Leal et al. (2017) demonstraram que os mosquitos *Ae. aegypti* na idade em que eles podem ser infectivos parecem ser menos sensíveis aos repelentes. Assim, diante de um contexto de circulação do ZIKV, o referido trabalho sugere ainda que uma melhor proteção pode ser obtida com formulações contendo pelo menos 30% de DEET, devido à pouca eficiência do DEET a 5% relativas aos mosquitos infectados pelo ZIKV e com idades mais avançadas. Isso porque,

segundo Leal et al. (2017) a aplicação de doses mais altas de DEET compensaram a redução da acuidade olfatória dependente da idade (LEAL et al., 2017).

Entre os repelentes tópicos utilizados pelas entrevistadas do nosso estudo, as concentrações dos produtos com o composto ativo DEET variaram entre 5-15% enquanto que os com a icaridina variaram entre 20-25%. Apenas os repelentes de icaridina apresentavam a concentração mínima sugerida por Patel et al. (2016) ao passo que nenhum dos produtos à base de DEET atingiram a concentração suficiente para reduzir as chances de infecção pelo ZIKV de acordo com Leal et al. (2017). Assim, as gestantes atendidas nas clínicas privadas pesquisadas estavam mais protegidas em comparação com as das unidades investigadas do SUS, pois foram aquelas que utilizaram os repelentes de icaridina em maior frequência, ou seja, os únicos produtos disponíveis em Pernambuco que atingiram a concentração mínima adequada para a proteção contra os mosquitos potencialmente infectados pelo ZIKV.

Vale ressaltar ainda que, no nosso trabalho, entre as cinco pacientes que utilizavam repelentes com citronela, três não usavam mais nenhum outro produto, seja DEET, icaridina ou IR3535, assim, as mesmas estavam vulneráveis aos mosquitos considerando a adoção de repelente tópico como único método de proteção pessoal. Os repelentes a base de citronela apresentam baixa eficácia (PATEL et al., 2016) e ainda um alto custo no município de Recife (aproximadamente R\$ 45,00), o que justificaria a sua baixa frequência de uso. Apesar desses fatores, algumas mulheres utilizavam o produto talvez pelo fato de a citronela ser um composto natural com origem vegetal e, por conseguinte, as mesmas terem a percepção de que fossem menos danosas a elas e ao conceito em comparação aos repelentes sintéticos (MAIA; MOORE, 2011).

#### 5.3.2.2 Intensidade diária de uso habitual (número de aplicações e tempo de reaplicações)

A partir das informações contidas nos rótulos dos repelentes comerciais utilizados pelas participantes deste estudo, foi constatado que os fabricantes não tinham consenso em informar sobre os números de aplicações seguras dos produtos. Apenas os repelentes contendo DEET limitavam a um máximo de três aplicações diárias, enquanto que os fabricantes dos produtos à base de IR3535 e citronela informavam que o uso deveria ser feito quando necessário. Já os rótulos dos produtos contendo icaridina não especificavam tais valores, entretanto, informavam que os mesmos deveriam ser reaplicados a cada 10 horas, sugerindo eles poderiam ser usado até no três vezes ao dia. Quanto ao parâmetro de tempo de reaplicação, todos os fabricantes das marcas de repelentes usados pela maioria das entrevistadas informavam sobre os limites seguros

entre as reaplicações. Os produtos contendo DEET, icaridina, IR3535 e citronela deveriam ser reaplicados, respectivamente, a cada duas horas, 10 horas, quatro horas, e a cada 30 minutos.

Assim os achados do presente trabalho mostraram que, em média, o número de aplicações diárias dos repelentes pelas participantes deste estudo estava dentro dos limites de segurança informados nos rótulos dos produtos utilizados pelas entrevistadas. Já a média do intervalo de reaplicação destes químicos teve valor inferior ao tempo recomendado apenas para os produtos à base de icaridina, cujo intervalo seguro sugerido nos rótulos da maioria dos produtos utilizados pelas participantes era de 10 horas. Em relação aos repelentes contendo os compostos DEET, IR3535 e citronela, a média do tempo de reaplicação estava dentro do intervalo de segurança especificado nos produtos comerciais empregados pela maioria das entrevistadas.

Apesar das médias dos parâmetros de intensidade de uso habitual terem compreendido os valores limites definidos pelos fabricantes dos repelentes, foi observado que as gestantes entrevistadas no SUS aplicaram os produtos em média mais vezes ao dia e em um intervalo de tempo menor em comparação com as participantes pesquisadas nas unidades privadas de saúde. Ainda, no SUS, foi justamente onde observamos as maiores dispersões em relação aos valores da média para o número de aplicações de repelentes, com as participantes indicando os valores mais extremos que extrapolavam os limites de segurança recomendados nos rótulos dos produtos comerciais. Estas situações podem ser um reflexo das condições socioeconômicas e dos ambientes de residência das participantes abordadas nas unidades públicas. Conforme constatamos, tais mulheres foram as que tiveram as menores rendas, escolaridades e os maiores níveis de desemprego, além dos domicílios e peridomicílios delas apresentarem, em maiores frequências, as características que propiciavam a existência de criadouros e a manutenção de altas densidades de mosquitos (habitações térreas, saneamento precário, abastecimento de água intermitente, entre outros). Tal cenário favoreceria a exposição das gestantes, de seus familiares e vizinhos aos potenciais vetores e, conseqüentemente, ao risco de elas adquirirem arboviroses, se é que já não tivessem contraído, o que demandava a adoção de um número maior de medidas de proteção contra os mosquitos.

Além disso, uma menor escolaridade poderia resultar em menos acesso à informação e senso crítico, por parte das entrevistadas do SUS, a respeito de como usar repelentes de maneira a maximizar o efeito protetor e minimizar os riscos de reações adversas. Chabert et al. (2016), por exemplo, em seu estudo de coorte, realizado na França, concluíram que as gestantes não recebem informações suficientes a respeito de exposições a potenciais agentes reprotóxicos durante a gravidez, entre os quais avaliou repelentes e inseticidas. Eles constataram ainda que as mulheres com maiores escolaridades e ocupações qualificadas são melhores informadas a

respeito destes produtos e mais aptas a buscarem informações por conta própria, através da mídia ou internet (CHABERT et al., 2016).

Adicionalmente, Chabert et al. (2016) e Stotland et al. (2014) comentaram que a contribuição dos médicos pre-natalistas é fundamental no que diz respeito às informações sobre os agentes prejudiciais à saúde reprodutiva, entretanto, reconheceram empecilhos para o repasse do conhecimento pertinente, em decorrência do receio em amedrontar os pacientes ou pela falta de treinamento durante o curso médico (CHABERT et al., 2016; STOTLAND et al., 2014).

Outro achado alarmante deste estudo foi curto tempo de proteção dos repelentes disponibilizados comercialmente no estado de Pernambuco os quais foram adquiridos e utilizados pelas participantes da presente pesquisa. Apenas os produtos à base de icaridina apresentavam um longo tempo de repelência, referente a 10 horas, a passo que o tempo de ação máxima dos repelentes contendo IR3535 e citronela eram respectivamente de quatro horas e de 30 minutos e os de DEET variavam entre duas e cinco horas. Além disso, o limite de reaplicações era de dois a três usos ao dia para o DEET e não informado para os químicos IR3535 e citronela. Assim os repelentes utilizados pelas entrevistadas contendo o composto DEET não abrangiam o tempo de proteção seguro o suficiente para cobrirem o período mais propenso aos ataques pelos mosquitos vetores do ZIKV, compreendido entre o crepúsculo matutino e logo após o vespertino. Ou ainda, nos casos dos repelentes cujos limites de usos diários não eram determinados pelos fabricantes, como o IR3535 e a citronela, os usos demandariam por inúmeras reaplicações, acarretando uma maior exposição materna e fetal aos químicos e seus potenciais malefícios.

### 5.3.2.3 Períodos do dia de aplicação e tipos de ambientes em que fazia uso

Os períodos da manhã e da noite foram os horários em que uma maior porcentagem do total das gestantes aplicavam repelentes tópicos, sendo que enquanto as participantes do SUS preferiam este último as do sistema privado preferiam aquele primeiro momento. No Brasil, há duas principais espécies de mosquitos domésticos, *Aedes aegypti* e *Culex quinquefasciatus*, as quais atacam o homem para realizar hematofagia e permanecem no interior das residências ou em abrigos no peridomicílio, antes e após a alimentação. Ambas atuam em sistema de rodízio, no qual as fêmeas de *Ae. aegypti* atacam preferencialmente durante o horário diurno, com picos de atividade ao amanhecer e logo antes do crepúsculo vespertino; enquanto as de *Cx. quinquefasciatus* têm hábito noturno, iniciando a hematofagia no crepúsculo vespertino, com

preferência pelos horários mais avançados da noite e os momentos que precedem o amanhecer (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

Assim, a partir dos nossos resultados referentes ao horário de aplicação de repelentes no dia, podemos concluir que a maior percentagem de gestantes protegidas contra a espécie *Ae. aegypti* se encontrava nas clínicas privadas de saúde pesquisadas. Já as pacientes avaliadas do grupo do SUS, se protegeram mais frequentemente contra a espécie *Cx. quinquefasciatus*, cujo horário preferencial para hematofagia ocorre durante a noite. É fundamental esclarecer, contudo, que os períodos específicos do dia são sugestivos, mas não exclusivos para os ataques por destas duas espécies vetoras. Isso porque, quando necessário, elas podem ser oportunistas e picar em momentos que extrapolem os seus horários de maior atividade, especialmente quando se trata do mosquito *Ae. aegypti* (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). Neste sentido, as medidas de proteção apropriadas devem ser adotadas sempre que houver a possibilidade de exposição aos mosquitos.

Em relação aos ambientes em que as gestantes faziam o uso de repelentes tópicos, mais da metade das participantes os utilizavam em qualquer tipo de localidade, sendo a porcentagem daquelas assistidas nas unidades do SUS pesquisadas um pouco superior àquelas do sistema privado. Isso é um indício de como estas mulheres estavam preocupadas com o risco de infecção pelo ZIKV durante a epidemia pernambucana no ano de 2016. Por outro lado, ao considerarmos as que não utilizavam estes produtos em qualquer lugar, observamos duas situações opostas. De um lado estavam as participantes do SUS que tiveram preferência por usá-los no interior de suas residências e de outro estavam as da rede privada que preferiram quaisquer ambientes que não fossem os seus domicílios.

Tal dualidade pode ser justificada porque as residências das gestantes usuárias no sistema público eram as mais propensas à existência de insetos vetores, conforme já comentado anteriormente no nosso trabalho. Adicionalmente, nestes locais mais vulneráveis é comum a ocorrência do *Ae. aegypti* associada à do *Cx. quinquefasciatus*. Enquanto este pode ser abundantemente encontrado nos domicílios de áreas urbanas mais pobres, pois esta espécie se reproduz em locais com condições de saneamento precárias, aquele se distribui amplamente em toda a área urbana, uma vez que, seus criadouros geralmente são locais com água transparentes ou claras e limpas (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

Nesta âmbito de discussão de coexistência de várias espécies de mosquito e em um contexto de epidemia de ZIKV, o papel do vetor *Ae. aegypti* é uma questão muito importante a ser considerada, sendo que esta é a espécie alvo a ser evitada pelas gestantes num intuito de reduzir as chances de infecção pelo ZIKV. Numa localidade como o estado de Pernambuco, onde

coexistem os mosquitos *Ae. aegypti* e *Cx. quinquefasciatus* e em cujas condições ambientais promovem a proliferação de ambas as espécies, é muito importante saber diferenciar estes dois vetores.

Entretanto, tal discriminação não é fácil para os leigos, visto que, a fase alada das duas espécies coabitam geralmente nos mesmos ambientes antrópicos e são parecidas morfológicamente. É bem possível que muitas pessoas não consigam diferenciar facilmente tais espécies em suas residências, principalmente durante o voo. E de toda forma, apesar de transmitirem, diferentes tipos de doenças, ambas causam muito incômodo decorrente de suas picadas. Correia et al. (2012), por exemplo, já reportaram médias de 32,9 mosquito/ quarto/ noite para a espécie *Cx. quinquefasciatus* em uma comunidade de baixa renda na cidade de Olinda, localizada na RMR (CORREIA et al., 2012).

Comparando as análises dos dois parâmetros conjuntamente, deduzimos que as gestantes do SUS estiveram geralmente mais expostas aos mosquitos no momento de repouso noturno em suas residências, o que justificaria a maior percentagem de entrevistadas deste sistema de saúde terem utilizado repelentes tópicos no horário compreendido entre 18:00 e 23:59 e preferirem utilizá-los no interior dos seus domicílios, quando não aplicavam em quaisquer tipo de localidade. O mosquito noturno geralmente é o *Cx. quinquefasciatus*, que, até o momento, não está implicado na transmissão do vírus Zika (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018c).

Por outro lado, as gestantes das clínicas privadas pesquisadas estão mais preocupadas em se proteger com repelentes durante o dia, pois é quando as mesmas deixam seus domicílios e ficam mais expostas aos mosquitos nos ambientes urbanos abertos, momento em que há geralmente a maior presença de *Ae. aegypti*, vetor do ZIKV. Além disso, as do sistema privado, quando não aplicam repelentes em qualquer tipo de ambiente, preferem algum outro lugar que não seja a sua própria residência.

#### 5.3.2.4 Áreas preferenciais de uso no corpo

As áreas corporais em que a maior percentagem do total das gestantes aplicavam os repelentes foram os membros superiores e inferiores, sendo estes últimos as áreas do corpo mais procuradas para o respasto sanguíneo da espécie *Aedes aegypti* (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994). Um outro achado importante é a ocorrência de aplicação destes compostos ativos no rosto por uma proporção razoável de participantes (34,2%; 129/377). Esta é uma região muito delicada onde há o aumento do risco de se atingir acidentalmente olhos, bocas e narinas,

o que poderia aumentar as chances da ocorrência de efeitos adversos e promover a absorção sistêmica do produto (STEFANI et al., 2009).

Adicionalmente, constatamos que as proporções de aplicação de repelentes para cada uma das áreas corporais separadamente foram maiores entre as participantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS em comparação com as das clínicas privadas. Isso mostra que um número maior de mulheres entrevistadas no SUS teve que utilizar repelentes em extensões corporais maiores. Uma possível razão para tais achados é que, as gestantes pesquisadas no grupo do SUS, conforme discutimos anteriormente neste trabalho, geralmente, tinham as menores rendas e residiam em ambientes com piores condições de abastecimento de água e de saneamento, o que propiciaria a existência de maiores densidades de mosquitos adultos. Isso cria uma necessidade de elas se protegerem em áreas corporais mais extensas pois, quanto mais mosquitos, maiores são as taxas de ataques pelas picadas.

### **5.3.3 Cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos adversos de repelentes nas gestantes**

Os resultados do presente trabalho mostraram que a maioria das gestantes (70% das participantes ou mais) estava utilizando os repelentes de maneira cuidadosa para os parâmetros avaliados. Entretanto, exceções foram verificadas para três variáveis: 1) aplicação para dormir, na qual apenas 41,9% (158/377) delas afirmaram não aplicar tal produto antes do repouso noturno; 2) aplicação de repelentes sob as vestimentas, na qual 61% (230/377) não utilizavam estes produtos por baixo das roupas; e 3) uso concomitante com outros cosméticos, na qual 67,9% (256/377) não aplicavam os repelentes juntamente com cosméticos na mesma parte do corpo. Neste sentido, observamos que todas estas questões ainda precisam ser melhor abordadas e esclarecidas às gestantes a fim de minimizar a exposição excessiva aos repelentes tópicos, com potenciais consequências ao feto, e de reduzir as chances de ocorrências adversas nestas mulheres.

Em relação à primeira situação, a prática de dormir com repelentes sobre o corpo acarreta a contaminação das roupas de cama, ocasionando uma maior exposição das gestantes a tais compostos químicos, especialmente quando há aplicações repetidas por vários dias sem que haja substituição dos lençóis ou travesseiros. Adicionalmente, a abrasão com as vestimentas de cama promove a retirada do repelente da superfície corporal, expondo estas mulheres ao ataque pelos mosquitos vetores (MENON; BROWN, 2005). Acreditamos que a condição socioeconômica tenha sido o principal fator motivador para a aplicação de repelentes tópicos no

momento de ir dormir. Isto porque 80,6% das entrevistadas (162/201) que fizeram tal afirmação foram justamente aquelas assistidas nas unidades pesquisadas do SUS em contrapartida a apenas 32,4% (57/176) das atendidas nas clínicas privadas. Já foi discutido anteriormente que nas residências das pacientes da rede pública deve haver uma maior densidade de mosquito decorrente das características das residências e dos peridomicílios. Tal situação, conseqüentemente, acarretaria uma maior necessidade em se evitar as picadas por estes insetos vetores através do uso de métodos de proteção eficazes. Além disso, mostramos anteriormente que as gestantes do SUS praticamente não utilizavam o ar condicionado, que foi uma medida de proteção bastante empregada pelas participantes da rede privada, principalmente no horário noturno de descanso.

Também mostramos que apenas 11,4% (23/201) das gestantes usuárias de repelentes do SUS em contrapartida às 64,2% (113/176) da rede privada viviam em apartamentos, que, segundo Zellweger et al. (2017) são os tipos de habitações com reduzida densidade de mosquitos decorrente da verticalização e conseqüente dificuldade de circulação e acesso destes insetos. Mesmos em construções térreas como as casas, é possível se reduzir o número de mosquitos, caso haja estrutura adequada, sem frestas e com vedação de ambientes, bem como o uso de telas antimosquitos e ar condicionados nos ambientes (REITER et al., 2003; ZELLWEGER et al., 2017).

Outra problemática mencionada, que diz respeito à forma de aplicar os repelentes em relação às vestimentas, também é uma importante questão que pode influenciar na ocorrência de exposição excessiva e aumento de efeitos sistêmicos adversos dos repelentes químicos. Riviere et al. (2003) alerta que a utilização de repelentes sob as vestimentas ocasiona o abafamento do químico promovendo uma maior absorção da substância via dérmica. Assim, as formas mais seguras e eficazes de se utilizar os repelentes é pela aplicação nas áreas corporais expostas ou sobre as vestimentas (STEFANI et al., 2009).

Em nosso estudo verificamos que quase totalidade das gestantes aplicava os repelentes nas áreas expostas do corpo, contudo, ainda observamos um alto percentual (39%; 147/377) que usava inadequadamente sob as vestimentas, uma vez que, estas gestantes deveriam preferir utilizá-los sobre as roupas. Apenas 17,5% (66/377) das nossas entrevistadas aplicavam estes produtos sobre as vestimentas. Gryseels et al. (2015) reportou uma situação bem diferente ao relatar que 57,5% (248/431) pessoas aplicavam repelentes nas roupas em uma comunidade no Camboja, onde a malária é endêmica.

Também verificamos, mais uma vez, que as condições sociais influenciaram na saúde. Uma maior porcentagem das participantes provenientes das unidades pesquisadas no SUS

(60,2%; 121/201) em comparação àquelas entrevistadas nas clínicas privadas (14,8%; 26/176) aplicavam desaconselhadamente os repelentes sob as vestimentas. Ainda, na rede privada uma maior porcentagem (27,3%; 48/176) aplicava de maneira adequada (sobre as vestimentas) em comparação ao SUS (9%; 18/201). Esta situação alerta para a importância e a necessidade de se fornecer melhores esclarecimentos às gestantes em relação à utilização segura e correta de repelentes tópicos, especialmente às mais vulneráveis socialmente. Neste sentido, os profissionais de saúde que realizam acompanhamento pré-natal, como os médicos obstetras e os enfermeiros, entre outros, serão atores de extrema relevância.

No que diz respeito à problemática do uso concomitante de repelentes com outros cosméticos, a condição socioeconômica também teve um papel de interferência na disparidade entre as participantes pesquisadas em cada uma das redes de saúde, sendo que, desta vez, de maneira inversa. As pacientes atendidas nas clínicas pesquisadas da rede privada terminaram utilizando erroneamente protetores solares juntamente com os repelentes em maior frequência do que aquelas participantes do SUS possivelmente por apresentarem mais recursos financeiros para aquisição destes produtos.

Alguns estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a utilização simultânea da substância DEET, presente em várias marcas de repelentes, e de alguns compostos químicos constituintes dos filtros solares, a exemplo do OMC (Octinoxato), potencializam a absorção percutânea de ambos (GU et al., 2004, 2005; RODRIGUEZ; MAIBACH, 2016; ROSS et al., 2004; WANG; GU, 2007). A associação dos químicos resulta em um incremento na taxa de permeação cutânea e aumento da extensão de absorção sistêmica do DEET enquanto que o OMC forma um precipitado concentrado na derme, cujo conteúdo é liberado lentamente ao longo do tempo (PUGLIA et al., 2009). A alta absorção de DEET com consequente alcance da circulação sistêmica promove um aumento de eventos adversos, incluindo sintomas neurotóxicos como tremores, convulsões e encefalopatias (ANTWI; SHAMA; PETERSON, 2008; OSIMITZ; GROTHAUS, 1995). Tal situação prejudica tanto a eficiência como a segurança de ambos os cosméticos, aumentando o risco de eventos dérmicos adversos e a toxicidade sistêmica (RODRIGUEZ; MAIBACH, 2016). Tal problema deveria ser sempre informado às gestantes pelos profissionais de saúde que realizam o acompanhamento pré-natal a fim de minimizar a possibilidade de toxicidade para as mulheres e os seus conceptos.

### 5.3.4 Eventos adversos ao uso de repelentes nas gestantes

Todas as quatro categorias de eventos adversos à utilização de repelentes tópicos (náusea; sintomas dérmicos como dermatite, urticária, prurido, aquecimento e ressecamento da pele; respiratórios como tosse, espirro, rinite, falta de ar e asma; e neurológicos como cefaléia e tontura) informados pelas gestantes entrevistadas no nosso estudo já haviam sido descritos em outros trabalhos (MCGREADY et al., 2001; OSIMITZ et al., 2010). A náusea, efeito mais frequentemente relatado pelas entrevistadas, é também um evento característico da gravidez, sendo comumente reportado por inúmeras gestantes como resultante da presença de odores e gostos fortes em geral (GOODWIN, 2002; LACROIX; EASON; MELZACK, 2000), independentemente da exposição aos compostos químicos em questão. Gryseels et al. (2015), ao estudar uma comunidade endêmica de malária no Camboja, já havia comentado que uma das principais razões para as mulheres utilizarem menos repelentes seria devido, principalmente, às mulheres grávidas, que além de temerem os efeitos tóxicos ao feto, também relatavam se incomodar com o cheiro forte dos repelentes, uma vez que neste período, elas estavam mais sensíveis aos odores (GRYSEELS et al., 2015).

McGready et al. (2001) reportaram que o aquecimento na derme foi um efeito frequente em gestantes, acompanhadas durante os dois últimos trimestres gestacionais, que utilizaram rotineiramente repelentes tópicos com DEET (80%; 359/449) em comparação as que utilizaram um cosmético à base vegetal (57,6%; 258/448). Eles avaliaram ainda outros tipos de efeitos colaterais dérmicos (aquecimento), gastrointestinais (náusea e vômito) e neurológicos (cefaléia, tontura e distúrbio de sono), mas as diferenças não foram significativas entre os grupos (MCGREADY et al., 2001). D'Angelo et al. (2017), por sua vez, relataram situações de respostas como alergias (1,4%; 35/2241) e desconforto na pele ao usar repelentes tópicos (11,8%; 265/2241) como justificativas, pelas puérperas em Porto Rico, para a não utilização diária de repelentes tópicos contra mosquitos sobre a pele expostas em ambientes fora dos seus domicílios durante o surto de ZIKV no ano de 2016 (D'ANGELO et al., 2017).

Um estudo realizado por Osimitz et al. (2010), entre 1995 e 2001, descreveu vários efeitos adversos decorrentes do uso de repelentes com DEET que foram reportados por usuários nos Estados Unidos, onde o número de americanos (adultos e crianças) que utilizavam anualmente repelentes com DEET correspondia a 30% da população, aproximadamente 75 milhões de pessoas. Eles relataram 59 casos de convulsões (atividades convulsivas seguidas de fraqueza e confusão); 60 casos de outros sintomas do sistema nervoso central ou do periférico (cefaléia, ataxia, dormência, lapso de memória, distúrbio visual e delírio); 58 casos de sintomas

dérmicos (urticária, exantema, prurido, vermelhidão e inchaço); e 38 casos de outros sintomas (náusea, tontura, vômito, falta de ar, fadiga e outros sintomas). Além desses, houve 27 casos de pacientes com reações dérmicas juntamente com outros sintomas adversos. Osimitz et al. (2010) ressaltaram ainda que, ao avaliar as reações adversas aos repelentes comerciais, não é possível isolar apenas o efeito do composto ativo (a exemplo do DEET) em detrimento das outras substâncias químicas também presentes nos produtos, como exemplo dos solventes, das fragrâncias, entre outros. Tais compostos também são passíveis de ocasionar reações indesejadas em humanos (OSIMITZ et al., 2010).

Adicionalmente, um indício de que as gestantes pesquisadas nas unidades do SUS tiveram maiores deficiências na utilização segura de repelentes é o fato de que uma maior proporção de grávidas estudadas no sistema público afirmaram ter apresentado reações dérmicas adversas relacionadas aos repelentes tópicos em comparação àquelas assistidas no sistema privado de saúde. Quintana-Domeque; Carvalho; de Oliveira (2018), em um estudo prévio, realizado durante a epidemia de ZIKV de 2016 em nove capitais do Nordeste do Brasil, incluindo Recife, também já haviam observado algumas disparidades. Eles relataram que as mulheres mais instruídas eram mais propensas a serem informadas sobre as malformações congênitas do ZIKV; tinham mais chances de ter comportamentos preventivos contra o ZIKV (por exemplo, repelentes); e eram menos propensas a sofrer com seus sintomas (QUINTANA-DOMEQUE; CARVALHO; DE OLIVEIRA, 2018).

### **5.3.5 Fontes determinantes para a escolha do repelente**

O nosso estudo juntamente com o de Menon; Brown (2005) mostraram não haver uma única razão determinante para a escolha dos modelos e marcas dos repelentes tópicos a serem adotados pelos usuários. Entretanto, na presente investigação, verificamos que mais da metade das entrevistadas afirmaram que elas próprias escolheram os produtos baseados no conhecimento prévio à gravidez ou a partir de informações obtidas na internet e nos meios de comunicação em massa (televisão, jornais, revistas e rádio). Já Menon; Brown (2005), reportaram que o motivo mais frequente era experiência prévia de uso (17,9%), ao avaliar o padrão de utilização de repelentes em crianças durante o verão de 2002. Adicionalmente, os pais delas evidenciaram questões decisivas como a propaganda em anúncios e marcas famosas (13,6% das respostas) e a escolha de produtos destinados para o uso por família ou crianças (3,7% das opções) (MENON; BROWN, 2005).

Outra resposta menos frequente equivalente à encontrada no nosso estudo foi a recomendação a partir de fontes confiáveis ao indivíduo que corresponderam a 9% (MENON; BROWN, 2005). Na nossa pesquisa, frequências de 20,7% (78/377), 20,7% (78/377) e 2,1% (8/377) foram reportadas, respectivamente, para as gestantes que afirmaram que as fontes para a escolha dos repelentes foram familiares ou amigos; o médico obstetra; e outros profissionais de saúde que realizavam o acompanhamento pré-natal das pacientes. Ainda que em baixíssimas frequências, observamos respostas das gestantes como sendo o único produto disponível no mercado e o fornecimento pelo SUS (0,3% das gestantes; 1/377), ao passo que, Menon; Brown et al. (2005) observaram frequências um pouco superiores de respostas afirmando sobre a conveniência e disponibilidade dos produtos (13,6%).

Um achado relevante deste item de análise foi a diferença verificada entre as respostas das gestantes atendidas nas unidades pesquisadas das duas redes de saúde. Apesar da escolha própria ter sido a opção mais frequente nos dois sistemas, diferenças importantes nas percentagens foram observadas para os outros motivos de escolhas dos produtos. Percentualmente, os médicos obstetras que acompanhavam as gestantes foram muito mais influentes na determinação da escolha do repelente usado no sistema privado de saúde do que nas unidades pesquisadas do SUS. Outros profissionais de saúde pre-natalistas, que poderiam complementar as orientações médicas no sistema público, também tiveram pouca influência, sendo indicados por apenas 2% (4/201) das gestantes.

### **5.3.6 Orientações fornecidas sobre o uso de repelente**

Os repelentes tópicos de mosquitos disponíveis comercialmente devem estar rotulados adequadamente, com todas as informações de uso, a fim de possibilitar o manuseio seguro e utilização correta (BECKER et al., 2010), mas nem todos os produtos comerciais empregados pelas gestantes entrevistadas contemplavam tais orientações. Além disso, Menon; Brown (2005) alertaram ainda que apenas a leitura dos rótulos não é suficiente para assegurar o uso apropriado dos repelentes tópicos, visto que, eles reportaram frequências de entrevistados entre 31% e 65% que não seguiram as orientações fornecidas nos rótulos destes produtos (MENON; BROWN, 2005). No nosso trabalho, observamos que apenas a metade das participantes tiveram a preocupação em ler as orientações dos repelentes antes de utilizá-los, sendo estes números superiores entre aquelas pesquisadas nas clínicas privadas de saúde. Tal diferença pode ser devido justamente às menores escolaridades da maior proporção das entrevistadas no SUS.

Outra questão central no sentido de otimizar a utilização e proporcionar o uso seguro de repelentes tópicos é a orientação fornecida pelos médicos obstetras e por outros profissionais de saúde prenatalistas. Verificamos que uma porcentagem menor de gestantes receberam orientações médicas relativas ao uso de repelentes nas unidades avaliadas do SUS em comparação às das clínicas privadas. Esta última se aproximou do valor reportado por D'Angelo et al. (2017) que observaram que 89,4% das 2364 puérperas estudadas em Porto Rico haviam recebido informações sobre como prevenir as picadas de mosquitos através dos profissionais de saúde que acompanharam as suas gestações. Eles comentaram ainda que 70,6% de todas as entrevistadas afirmaram que tais profissionais foram as melhores fontes de informações sobre a infecção pelo vírus Zika (D'ANGELO et al., 2017).

Vale destacar que o presente estudo pode estar subestimando esta percentagem em relação à reportada por D'Angelo et al. (2017), uma vez que, indagamos apenas sobre as orientações relativas aos repelentes tópicos e não sobre as outras medidas de proteção pessoal também eficazes. Além disso, questionamos apenas sobre as informações fornecidas pelos médicos obstetras e não pelos outros profissionais de saúde (enfermeiros, nutricionistas, psicólogos, farmacêuticos, outros) cuja contribuição é de extrema importância para um acompanhamento gestacional adequado. Estes profissionais são responsáveis por proporcionarem um suporte multidisciplinar especialmente às gestantes da Atenção Básica, atuando com bastante frequência na assistência primária aos pacientes do SUS.

A única evidência que temos sobre a influência destes outros profissionais de saúde é sobre o papel deles na decisão de escolha do repelente usado pelas gestantes, discutida no item 7.3.5. Apenas 2,1% (8/377) e 4,2% (16/377) das gestantes, respectivamente, afirmaram que as fontes determinantes para a escolha dos repelentes tópicos usados foram os outros profissionais de saúde que acompanhavam a gravidez (excluindo os médicos obstetras) e os farmacêuticos/balconistas de farmácia.

Stotland et al. (2014) reconheceram que a orientação médica é fundamental para a prevenção de potenciais interferências do ambiente na saúde reprodutiva, entretanto, eles identificaram alguns obstáculos capazes de dificultar os pacientes em receber as informações apropriadas como, por exemplo, a falta de treinamento durante a graduação e residência médica ou o receio em causar preocupações às suas pacientes. Em seu estudo com mais de 2000 médicos obstetras nos Estados Unidos, eles constatam que apenas 20% dos profissionais afirmaram informar às pacientes sobre inseticidas durante as consultas de acompanhamento prenatal. Apesar de 78% deles concordarem que seus aconselhamentos poderiam reduzir a exposição das pacientes aos agentes ambientais de risco à saúde, apenas 20% afirmaram questionar às gestantes

sobre as exposições a que elas estavam submetidas rotineiramente. Os principais empecilhos para as orientações foram a falta de conhecimento ou incerteza sobre o tema, a preocupação de que a paciente não pudesse reduzir a exposição e o receio de causar ansiedade entre as gestantes (STOTLAND et al., 2014).

Chabert et al. (2016) realizaram um estudo de coorte para avaliar o nível de informação que as gestantes recebiam referente a possíveis exposições a agentes reprotóxicos durante a gravidez. A amostra foi constituída por mulheres hospitalizadas na França em decorrência do pós-natal. Dentre os produtos avaliados, verificou-se que apenas 23,1% (103 mulheres) e 19,2% (75 mulheres) das puérperas haviam recebido informações sobre possíveis efeitos tóxicos na gestação ocasionados, respectivamente, por repelentes de insetos e por inseticidas elétricos. As principais fontes de informação sobre os potenciais efeitos tóxicos destes compostos foram através de pessoas conhecidas em ambos os casos. Os profissionais de saúde vieram em segundo lugar, sendo apontados por 34,4% (31 mulheres) das puérperas no casos de repelentes e por 25,3% (19 mulheres) das puérperas no caso dos inseticidas elétricos (CHABERT et al., 2016).

Além disso, Chabert et al. (2016) observaram que as mulheres com maior escolaridade e ocupação qualificada foram as mais bem informadas sobre os agentes reprotóxicos de uso doméstico diário e elas estavam mais propensas a aprender por conta própria a partir da internet e da mídia de divulgação em massa. Tal estudo concluiu que as mulheres francesas não recebiam informações suficientes sobre potenciais exposições a agentes reprotóxicos na gravidez. Eles comentaram ainda que os profissionais que cuidam da saúde reprodutiva de gestantes não precisavam ser especialistas em ciências da saúde ambiental, entretanto, deveriam ser capazes de fornecer informações úteis e encaminhar as pacientes para especialistas adequados ao se identificar uma exposição perigosa (CHABERT et al., 2016).

A compreensão da importância de se utilizar medidas de proteção contra mosquitos, a exemplo dos repelentes tópicos, desde o início da gravidez foi bem assimilada pelas gestantes entrevistadas que utilizaram tais compostos. Isto porque a quase totalidade destas mulheres afirmaram aplicar estes produtos ao menos uma vez por semana durante a epidemia de Zika em Pernambuco no ano de 2016. Este tipo de cuidado preventivo deveria até ser uma atitude tomada antes da concepção, quando ainda se está planejando engravidar, pois o ZIKV tem o potencial de causar problemas fetais até alguns meses após a infecção humana, mesmo que ela seja assintomática. Assim, conforme recomendação do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) americano, os casais devem postergar a gravidez em pelo menos dois meses caso a mulher apresente sintomas de Zika ou em três meses se o seu parceiro apresentar sinais desta arbovirose, uma vez que o ZIKV também pode ser transmitido por contato sexual. Neste sentido, o uso de

preservativo masculino ou feminino é obrigatório durante toda a gestação, pois este é o único método contraceptivo capaz de impedir a transmissão sexual do vírus, seja por via vaginal, anal ou oral (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018a).

Adicionalmente, o parceiro sexual e outros moradores da residência das gestantes também deveriam se proteger contra as picadas dos mosquitos vetores do ZIKV, seja pelo uso de repelentes, por outras medidas de proteção, ou, mais apropriadamente, combinando mais de um método. Isso porque eles também são passíveis de se infectar pelo referido vírus podendo servir como hospedeiros amplificadores da infecção para a gestante no ambiente residencial. No nosso trabalho, verificamos, contudo, que apenas metade das gestantes entrevistadas usuárias de repelentes afirmaram que os outros moradores das suas residências também utilizavam tais produtos. Esta lacuna foi detectada nas unidades pesquisadas de ambos os sistemas de saúde, cujas proporções não diferiram estatisticamente.

## 6 CONCLUSÕES

### 6.1 ESTUDO I – DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS USADAS NA GRAVIDEZ)

a) As gestantes assistidas nas unidades de saúde pesquisadas do sistema público foram aquelas com os menores níveis socioeconômicos e cujos ambientes residenciais de domicílio e de peridomicílio foram mais propensos à presença de mosquitos proporcionalmente em comparação com aquelas atendidas nas clínicas privadas pesquisadas.

b) A utilização de medidas de proteção contra mosquitos na gestação foi uma prática comum entre as entrevistadas durante a epidemia de Zika em 2016 no estado de Pernambuco, entretanto, nem todas as medidas usadas eram eficientes ou seguras para a gravidez.

c) As participantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS utilizaram um menor número de métodos de proteção e uma maior porcentagem de medidas pouco eficientes e danosas à saúde.

### 6.2 ESTUDO II – ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ)

a) A utilização de repelentes tópicos pelas participantes deste estudo dependeu de fatores como idade e condição socioeconômica, uma vez que, o uso destes químicos foi associado às gestantes com idades mais elevadas e melhores níveis socioeconômicos.

b) Os ambientes das moradias e das circunvizinhanças propícios aos mosquitos não pareceram influenciar o uso de repelentes pelas gestantes deste estudo, visto que, a utilização desta medida de proteção foi associada contraditoriamente às grávidas com domicílios menos favoráveis a tais insetos além de não ter sido associada às características do ambiente peridomiciliar.

### 6.3 ESTUDO III – DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTE NA GRAVIDEZ)

a) As gestantes usuárias de repelentes tópicos assistidas nas unidades do sistema público de saúde pesquisadas foram aquelas com os menores níveis socioeconômicos e cujos ambientes

residenciais de domicílio e de peridomicílio foram mais propensos à presença de mosquitos proporcionalmente em comparação com aquelas atendidas nas clínicas privadas pesquisadas.

b) O DEET foi o composto ativo repelente preferido pelas gestantes participantes e a maior porcentagem delas respeitou o limite de segurança máximo de aplicação diária.

c) Os repelentes tópicos foram utilizados pela maioria das gestantes em qualquer tipo de ambiente e aplicados preferencialmente no período da manhã pelas entrevistadas das clínicas privadas e à noite pelas participantes das unidades do SUS, sendo os membros inferiores e superiores as áreas do corpo mais comuns adicionalmente ao uso em maior extensão corporal pelas mulheres atendidas nas unidades pesquisadas do SUS.

d) A maior porcentagem das gestantes tiveram cuidado para minimizar a exposição excessiva aos repelentes tópicos, contudo, foram verificadas inadequações quanto à aplicação no momento de dormir e ao uso sob as vestimentas pelas mulheres atendidas nas unidades pesquisadas do SUS e em relação à utilização concomitante com protetores solares pelas participantes das clínicas privadas incluídas no estudo.

e) Os eventos adversos ao uso de repelentes tópicos ocorreram em baixa porcentagem e com sintomas leves, prevalecendo as náuseas e adicionalmente uma maior ocorrência de efeitos dérmicos nas gestantes assistidas nas unidades pesquisadas do SUS

f) As próprias gestantes foram as principais fontes determinantes para a escolha dos repelentes tópicos o que alerta para a necessidade de uma maior participação dos médicos obstetras e de outros profissionais de saúde pré-natalistas no sentido de influenciar e orientar na escolha dos produtos mais eficientes e seguros para gravidez.

g) A compreensão sobre a importância de se utilizar repelentes tópicos desde o início da gravidez foi bem assimilada pelas gestantes que utilizaram tais compostos, porém com baixo percentual de orientações médicas obstétricas às mulheres assistidas nas unidades pesquisadas do SUS, com baixo percentual de leitura dos rótulos e com pouca adesão a estes compostos químicos pelos demais moradores das residências.

## REFERÊNCIAS

- ABU-QARE, A.W.; ABOU-DONIA, M.B. Combined exposure to DEET (N,N-diethyl-m-toluamide) and permethrin: pharmacokinetics and toxicological effects. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 6, n. 1, p. 41-53, 2003.
- ACHMADI, U.F.; PAULUHN, J. Household insecticides: evaluation and assessment of inhalation toxicity: a workshop summary. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 50, n. 1, p. 67-72, 1998.
- ADEKOLU-JOHN, E.O.; FAGBAMI, A.H. Arthropod-borne virus antibodies in sera of residents of Kainji Lake Basin, Nigeria 1980. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 77, n. 2, p. 149–151, 1983.
- AKOUA-KOFFI, C. et al. Investigation surrounding a fatal case of yellow fever in Côte d'Ivoire in 1999. **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique (1990)**, Paris, v. 94, n. 3, p. 227-230, 2001.
- ALTHOUSE, B.M. et al. Impact of climate and mosquito vector abundance on sylvatic arbovirus circulation dynamics in Senegal. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 92, n. 1, p. 88-97, 2015.
- ANTWI, F.B.; SHAMA, L.M.; PETERSON, R.K.D. Risk assessments for the insect repellents DEET and picaridin. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 51, n. 1, p. 31-36, 2008.
- APPEL, K.E. et al. Risk assessment of Bundeswehr (German Federal Armed Forces) permethrin-impregnated battle dress uniforms (BDU). **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 211, n. 1-2, p. 88-104, 2008.
- ARAÚJO, T.V.B. et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 18, n. 3, p. 328-336, 2018.
- ASTROFF, A.B. et al. 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). **Reproductive Toxicology**, v. 13, n. 3, p. 223-232, 1999.
- ASTROFF, A.B. et al. 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**, v. 61, n. 3, p. 222-230, 2000.
- AUGUSTO, L.G.S. et al. *Aedes aegypti* control in Brazil. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10023, p. 1052-1053, 2016.
- AVICOR, S.W.; WAJIDI, M.F.F.; JAAL, Z. Laboratory evaluation of three commercial coil products for protection efficacy against anopheles gambiae from southern Ghana: A preliminary study. **Tropical Biomedicine**, Kuala Lumpur, v. 32, n. 2, p. 386-389, 2015.

AVICOR, S.W.; WAJIDI, M.F.F.; OWUSU, E.O. To coil or not to coil: application practices, perception and efficacy of mosquito coils in a malaria-endemic community in Ghana. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n. 26, p. 21138-21145, 2017.

BANKS, S.D. et al. Permethrin-treated clothing as protection against the dengue vector, *Aedes aegypti*: extent and duration of protection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 9, n. 10, p. 1-16, 2015.

BARIFOUSE, R. **Por que o mosquito *Aedes aegypti* transmite tantas doenças?** [Imagem da fase de ovos do mosquito *Aedes aegypti*]. São Paulo, 2015. Disponível em: <[https://www.bbc.com/portuguese/noticias/2015/12/151202\\_aedes\\_aegypti\\_vetor\\_doencas\\_rb](https://www.bbc.com/portuguese/noticias/2015/12/151202_aedes_aegypti_vetor_doencas_rb)>. Acesso em: 01 nov. 2018.

BARRERA, R.; AMADOR, M.; MACKAY, A.J. Population dynamics of *Aedes aegypti* and dengue as influenced by weather and human behavior in San Juan, Puerto Rico. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 5, n. 12, p. e1378, 2011.

BEARCROFT, W.G. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 50, n. 5, p. 442-448, 1956.

BECKER, N. et al. **Mosquitoes and their Control**. 2. ed. Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2010.

BERENSON, A.B. et al. Knowledge and prevention practices among U.S. pregnant immigrants from Zika virus outbreak areas. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 97, n. 1, p. 155-162, 2017.

BERTHET, N. et al. Molecular characterization of three Zika flaviviruses obtained from sylvatic mosquitoes in the Central African Republic. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, Larchmont, v. 14, n. 12, p. 862-865, 2014.

BESERRA, E.B. et al. Efeitos da temperatura no ciclo de vida, exigências térmicas e estimativas do número de gerações anuais de *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Iheringia, Série Zoologia**, Porto Alegre, v. 99, n. 2, p. 142-148, 2009.

BESNARD, M. et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. **Eurosurveillance**, Saint-Maurice, v. 19, n. 13, p. pii: 20751, 2014.

BICHO MAPS. *Aedes aegypti*: seu pet também precisa ser cuidado! [Imagem de uma fêmea de *Aedes aegypti* realizando hematofagia]. 2016. Disponível em: <<http://blog.bichomaps.com.br/aedes-aegypti-seu-pet-tambem-precisa-ser-cuidado/>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

BOORMAN, J.P.; PORTERFIELD, J.S. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine And Hygiene**, London, v. 50, n. 3, p. 238-242, 1956.

BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.** Brasília, 1988. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm)>. Acesso em: 01 de novembro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Cadernos de atenção básica: atenção ao pré-natal de baixo risco.** Brasília, 2012. Disponível em:<[http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos\\_atencao\\_basica\\_32\\_prenatal.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/cadernos_atencao_basica_32_prenatal.pdf)>. Acesso em: 10 maio 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença.** Brasília, v. 46, n. 26, 2015a. Disponível em:<<http://portalarquivos2.sau.gov.br/images/pdf/2015/agosto/26/2015-020-publica----o.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 45, 2015.** Brasília, v. 46, n. 36, 2015b. Disponível em:<<http://portalarquivos2.sau.gov.br/images/pdf/2015/novembro/26/2015-dengue-SE45.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Monitoramento dos casos de microcefalias no Brasil, até a semana epidemiológica 46, 2015.** Brasília, v. 46, n. 37, 2015c. Disponível em:<<http://portalarquivos2.sau.gov.br/images/pdf/2015/novembro/30/Microcefalia-2-boletim.pdf>>. Acesso em: 20 jun. 2018.

BRASIL. Decreto nº 8.618, de 29 de dezembro de 2015. Regulamenta a Lei nº 13.152, de 29 de julho de 2015, que dispõe sobre o valor do salário mínimo e a sua política de valorização de longo prazo. **Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 30 de dezembro de 2015d. Seção 1, p.5.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Monitoramento dos casos de microcefalia no Brasil até a Semana Epidemiológica 51/2015.** Brasília, v. 47, n. 1. 2016a. Disponível em:<<http://portalarquivos2.sau.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/11/2015-053-para-substituir-na-pagina.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika.** Brasília, 2016b. Disponível em:<[http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_resposta\\_microcefalia\\_relacionada\\_infeccao\\_virus\\_zika.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_resposta_microcefalia_relacionada_infeccao_virus_zika.pdf)>. Acesso em: 10 maio 2018.

BRASIL. Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Ministério da Saúde, Brasília, DF, 18 de fevereiro de 2016c. Seção 1, p. 23.

BRASIL. Senado Federal. **Projeto de lei - PL 5461/2016**. 01 de junho de 2016d. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990, que dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências, para assegurar o direito de as gestantes receberem gratuitamente repelente contra o mosquito *Aedes aegypti*. Disponível em: <<http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2086476>>. Acesso em: 01 jun. 2016.

BRASIL. Instituto Nacional De Pesquisas Espaciais. Centro de Previsão de Tempo e Estudos Climáticos. **Previsão de tempo**. Recife, 2016e. Disponível em: <<http://tempo.cptec.inpe.br/>>. Acesso em: 30 jul. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016**. Brasília, v. 48, n. 3, 2017a. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/06/2017-002-Monitoramento-dos-casos-de-dengue--febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-v--rus-Zika-ate-a-Semana-Epidemiologica-52--2016.pdf>>. Acesso em: 21 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS** Brasília, 2017b. 136 p. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus\\_zika\\_brasil\\_resposta\\_sus.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/virus_zika_brasil_resposta_sus.pdf)>. Acesso em: 01 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 36 de 2018**. Brasília, v. 49, n. 40, 2018a. Disponível: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/outubro/08/BE-N---40-Monitoramento-dos-casos-de-dengue--febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-v--rus-Zika-at---a-Semana-Epidemiol--gica-SE-36-de-2018.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Instituto Evandro Chagas. **Instituto Evandro Chagas detecta vírus da Febre Amarela em mosquito *Aedes albopictus* no Brasil**. 15 de fevereiro de 2018. Ananindeua, 2018b. Disponível em: <<http://www.iec.gov.br/portal/descoberta/>>. Acesso em: 10 jan. 2019.

BRASIL, P. et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 375, n. 24, p. 2321-2334, 2016.

BRIASSOULIS, G.; NARLIOGLOU, M.; HATZIS, T. Toxic encephalopathy associated with use of DEET insect repellents: a case analysis of its toxicity in children. **Human and Experimental Toxicology**, Thousand Oaks, v. 20, n. 1, p. 8-14, 2001.

BRITO, C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 28, n. 6, p. 679-680, 2016.

BRITO, C.A.A.; CORDEIRO, M.T. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 5, p. 537-543, 2016.

BROWN, M.; HEBERT, A.A. Insect repellents: an overview. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 36, n. 2, p. 243-249, 1997.

BUENO, F.T.C. Health surveillance and response on a regional scale: a preliminary study of the Zika virus fever case. **Ciencia & saude coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 7, p. 2305-2314, 2017.

BUENO, M.G. et al. Animals in the Zika Virus Life Cycle: What to Expect from Megadiverse Latin American Countries. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 10, n. 12, p. e0005073, 2016.

CALVET, G. et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. **The Lancet Infectious Diseases**, London, v. 16, n. 6, p. 653-660, 2016.

CAMPOS, G.; BANDEIRA, A.; SARDI, S. Zika virus outbreak, Bahia Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 21, n. 10, p. 1885-1886, 2015.

CANADA. Public Health Agency of Canada. Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel. **Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites**. Ottawa, v. 38, p. 1-18, 2012. Disponível em: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/12vol38/acs-dcc-3/assets/pdf/acs-dcc-3-eng.pdf>>. Acesso em: 28 maio 2017.

CAO-LORMEAU, V.; MUSSO, D. Emerging arboviruses in the Pacific. **The Lancet**, London, v. 384, n. 9954, p. 1571-1572, 2014.

CAPRARA, A. et al. Irregular water supply, household usage and dengue: a bio-social study in the Brazilian Northeast. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, suppl. 1, p. S136, 2009.

CAREY, D.E. et al. Epidemiological aspects of the 1969 yellow fever epidemic in Nigeria. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 46, n. 5, p. 645-651, 1972.

CAUCHEMEZ, S. et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10033, p. 2125-2132, 2016.

CAYLÀ, J.A. et al. La infección por virus Zika: una nueva emergencia de salud pública con gran impacto mediático. **Gaceta Sanitaria**, Barcelona, v. 30, n. 6, p. 468-471, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Seizures temporally associated with use of DEET insect repellent - New York and Connecticut. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 38, n. 39, p. 678-680, 1989.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 2012. **Mosquito life-cycle**. [Imagem das fases do ciclo de vida do mosquito *Aedes aegypti*]. Atlanta, 2012. Disponível em: <[https://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m\\_lifecycle.html](https://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_lifecycle.html)>. Acesso em: 01 nov. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **For women: a positive Zika virus test**. Atlanta, 2018a. Disponível em:

<<https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/pregnancy/documents/TestResults-WOMEN-fs.pdf>>. Acesso em: 05 out. 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Prevent mosquito bites**. Atlanta, 2018b. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/zika/prevention/prevent-mosquito-bites.html>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

CHABERT, M. et al. Lack of information received by a French female cohort regarding prevention against exposure to reprotoxic agents during pregnancy. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 205, p. 15-20, 2016.

CHANDRASEKARAN, N. et al. The utility of social media in providing information on Zika virus. **Cureus**, San Francisco, v. 9, n. 10, p.:e1792, 2017.

CHOO, M.S.; BLACKWOOD, R.A. School-based health education in Yucatan, Mexico about the Chikungunya virus and mosquito illness prevention. **Infectious Disease Reports**, Pavia, v. 9, n. 2, p. 53-57, 2017.

CHOUIN-CARNEIRO, T. et al. Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 10, n. 3, p. e0004543, 2016.

CONSOLI, R.A.G. B.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1994.

CORAZZA, M. et al. Allergic contact dermatitis due to an insect repellent: double sensitization to picaridin and methyl glucose dioleate. **Acta Dermato-Venereologica**, Uppsala, v. 85, n. 3, p. 264-265, 2005.

CORREIA, J.C. et al. Residential characteristics aggravating infestation by *Culex quinquefasciatus* in a region of Northeastern Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 46, n. 6, p. 935-941, 2012.

CUGOLA, F.R. et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. **Nature**, London, v. 534, n. 7606, p. 267-271, 2016.

CURRY, C.L. et al. Knowledge and perceptions of Zika virus among reproductive-aged women after public announcement of local mosquito-borne transmission. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, Kyoto, v. 44, n. 3, p. 503-508, 2018.

D'ANGELO, D.V. et al. Measures taken to prevent Zika virus infection during pregnancy - Puerto Rico, 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 66, n. 22, p. 574-578, 2017.

DARWISH, M.A. et al. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 77, n. 4, p. 442-445, 1983.

DE FATIMA VASCO ARAGAO, M. et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. **BMJ**, London, v. 353, p. i1901, 2016.

DE GARBINO, J.P.; LABORDE, A. Toxicity of an insect repellent: N-N-diethyltoluamide. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 25, n. 6, p. 422-423, 1983.

DEBBOUN, M.; FRANCES, S.P.; STRICKMAN, D.A. **Insect repellent handbook**. 2. ed. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2015.

DEL CAMPO, M. et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 4, p. 841-857, 2017.

DIALLO, D. et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 9, n.10, e109442, 2014.

DICK, G.W.A.; KITCHEN, S.F.; HADDOW, A.J. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 46, n. 5, p. 509–520, 1952.

DUFFY, M.R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 360, n. 24, p. 2536-2543, 2009.

EDWARDS, D.L.; JOHNSON, C.E. Insect-repellent-induced toxic encephalopathy in a child. **Clinical Pharmacy**, v. 6, p. 496-498, 1987.

ENAYATI, A.A.; HEMINGWAY, J.; GARNER, P. Electronic mosquito repellents for preventing mosquito bites and malaria infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, London, v. 18, n. 2, p. CD005434, 2007.

**EPIINFO**. Version 7.2.1.0: Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, 2016. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>>. Acesso em: 25 maio 2016.

FAGBAMI, A.H. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. **Journal of Hygiene**, London, v. 83, n. 2, p. 213-219, 1979.

FARIA, N.R. et al. Establishment and cryptic transmission of Zika virus in Brazil and the Americas. **Nature**, London, v. 546, n. 7658, p. 406-410, 2017.

FAYE et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 1, p. e2636, 2014.

FELDSTEIN, L.R. et al. An assessment of household and individual-level mosquito prevention methods during the chikungunya virus outbreak in the United States Virgin Islands, 2014–2015. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 98, n. 3, p. 845-848, 2018.

FERREIRA-DE-BRITO, A. et al. First detection of natural infection of *Aedes aegypti* with Zika virus in Brazil and throughout South America. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 111, n. 10, p. 655-658, 2016.

FOY, B.D. et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 17, n. 5, p. 880-882, 2011.

FRADIN, M.S. Mosquitoes and mosquito repellents: a clinician's guide. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 128, n. 11, p. 931-940, 1998.

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

FRANÇA, G.V.A. et al. Congenital syndrome associated with Zika virus infection among live births in Brazil: a description of the distribution of reported and confirmed cases in 2015-2016. **Epidemiologia e servicos de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, Brasília, v. 27, n. 2, p. e2017473, 2018.

GOODWIN, T.M. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 186, n. 5, p. S189, 2002.

GOODYER, L.; BEHRENS, R.H. Short report: the safety and toxicity of insect repellents. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland v. 59, p. 323-324, 1998.

GOODYER, L.I. et al. Expert review of the evidence base for arthropod bite avoidance. **Journal of Travel Medicine**, Dunwoody, v. 17, n. 13, p. 182-192, 2010.

GRARD, G. et al. Zika virus in Gabon (Central Africa) - 2007: a new threat from *Aedes albopictus*? **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 2, p. e2681, 2014.

GRYSEELS, C. et al. Factors influencing the use of topical repellents: Implications for the effectiveness of malaria elimination strategies. **Scientific Reports**, London, v. 5, p. 16847, 2015.

GU, X. et al. In-vitro permeation of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) and the sunscreen oxybenzone. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Belfast, v. 56, n. 5, p. 621-628, 2004.

GU, X. et al. In vitro evaluation of concurrent use of commercially available insect repellent and sunscreen preparations. **British Journal of Dermatology**, Cardiff, v. 152, n. 6, p. 1263-1267, 2005.

GUEDES, D.R. et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. **Emerging microbes & infections**, v. 6, n. 8, p. e69, 2017.

GUJRAL, I.B. et al. Behavioral risks for West Nile Virus disease, northern Colorado, 2003. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 13, n. 3, p. 419-425, 2007.

HADDOW, A.J. et al. Isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda forest. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 31, n. 1, p. 57-69, 1964.

HADDOW, A.D. et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 6, n. 2, p. e1477, Feb 1, 2012.

HADNAGY, W. et al. Pyrethroids used indoors - immune status of humans exposed to pyrethroids following a pest control operation - a one year follow-up study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 206, n. 2, p. 93-102, 2003.

HEICK, H.M.C. et al. Reye-like syndrome associated with use of insect repellent in a presumed heterozygote for ornithine carbamoyl transferase deficiency. **The Journal of Pediatrics**, New York, v. 97, n. 3, p. 471-473, 1980.

HENG, S. et al. Safety of a topical insect repellent (picaridin) during community mass use for malaria control in rural Cambodia. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 3, 2017.

HEUKELBACH, J. et al. Zika virus outbreak in Brazil. **The Journal of Infection in Developing Countries**, Sassari, v. 10, n. 2, p. 116-120, 2016.

HILL, N. et al. 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**, London, v. 335, n. 7628, p. 1023, 2007.

HOFFMANN, E.J.; MILLER, J.R. Reduction of mosquito (Diptera: Culicidae) attacks on a human subject by combination of wind and vapor-phase DEET repellent. **Journal of Medical Entomology**, Annapolis, v. 39, n. 6, p. 935-8, 2002.

HOFFMANN, E.J.; MILLER, J.R. Reassessment of the role and utility of wind in suppression of mosquito (Diptera: Culicidae) host finding: stimulus dilution supported over flight limitation. **Journal of Medical Entomology**, Annapolis, v. 40, n. 5, p. 607-14, 2003.

HUGHES, B.W. et al. Infectivity of immature neurons to Zika virus: a link to congenital Zika syndrome. **EBioMedicine**, London, v. 10, p. 65-70, 2016.

**SPSS**: Statistical Package for the Social Sciences. Version 25.0: IBM. Armonk, 2017.

IOANNIDIS, S. et al. Electric fly swatter: Potentially harmful not only for insects? **Annals of Burns and Fire Disasters**, Palermo, v. 27, n. 3, p. 130-131, 2014.

JAN, C. et al. A serological survey of arboviruses in Gabon. **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique et de ses Filiales**, Paris, v. 71, n. 2, p. 140-146, 1978.

KARUNAMOORTHY, K.; HUSEN, E. Knowledge and self-reported practice of the local inhabitants on traditional insect repellent plants in Western Hararghe zone, Ethiopia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 141, n. 1, p. 212-219, 2012.

KONOVALOV, G.A.; ROMANOV, A.N. Early hemodialysis in the benphthalate and dimethylphthalate. **Anesteziol Reanimatol**, Moskva, v. 2, p. 54-55, 1980.

KOREN, G.; MATSUI, D.; BAILEY, B. DEET-based insect repellants: safety implications for children and pregnant and lactating women. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 169, n. 3, p. 209-12, 2003.

LACROIX, R.; EASON, E.; MELZACK, R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 182, n. 4, p. 931-7, 2000.

LEAL, W.S. The enigmatic reception of DEET-the gold standard of insect repellents. **Current Opinion in Insect Science**, v. 6, p. 93-98, 2014.

LEAL, W.S. et al. Does Zika virus infection affect mosquito response to repellents? **Scientific Reports**, v. 7, p. 1-9, 2017.

LEDERMANN, J.P. et al. *Aedes hensilli* as a potential vector of chikungunya and Zika viruses. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 8, n. 10, p. e3188, 2014.

LEE, V.H.; MOORE, D.L. Vectors of the 1969 yellow fever epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 46, p. 669-673, 1972.

LEEPER, C.; LUTZKANIN III, A. Infections during pregnancy. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, Maryland Heights, v. 45, n. 3, p. 567-586, 2018.

LEGORRETA-SOBERANIS, J. et al. Household costs for personal protection against mosquitoes: secondary outcomes from a randomised controlled trial of dengue prevention in Guerrero state, Mexico. **BMC Public Health**, v. 17, s. 1, p. 399, 2017.

LETA, S. et al. Global risk mapping for major diseases transmitted by *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 67, p. 25-35, 2018.

LIPSCOMB, J.W.; KRAMER, J.E.; LEIKIN, J.B. Seizure following brief exposure to the insect repellent N, N-diethyl-m-toluamide. **Annals of Emergency Medicine**, Irving, v. 21, n. 3, p. 315-317, 1992.

MACNAMARA, F.N. Zika virus: A report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 48, n. 2, p. 139-145, 1954.

MACORIS, M.D.L. et al. Pyrethroid resistance persists after ten years without usage against *Aedes aegypti* in governmental campaigns: lessons from São Paulo State, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 3, p. e0006390, 2018.

MAIA, M.F.; MOORE, S.J. Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. **Malaria Journal**, London, v. 10, p. S11, 2011.

MARCHETTE, N.J.; GARCIA, R.; RUDNICK, A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 18, n. 3, p. 411-415, 1969.

MARCONDES, C.B.; XIMENES, M.F.F.M. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes (Stegomyia)* mosquitoes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, n. 1, p. 4-10, 2016.

MAVUNDZA, E.J. et al. An ethnobotanical survey of mosquito repellent plants in uMkhanyakude district, KwaZulu-Natal province, South Africa. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 3, p. 1516-1520, 2011.

MCCRAE, A.W.R.; KIRYA, B.G. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 76, n. 4, p. 552-562, 1982.

MCGREADY, R. et al. Safety of the insect repellent N , N- diethyl- M -toluamide (DEET) in pregnancy. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 65, n. 4, p. 285-289, 2001.

MELO, A. et al. Congenital Zika virus infection: beyond neonatal microcephaly. **Journal of the American Medical Association. Neurology**, Chicago, v. 73, n. 12, p. 1407-1416, 2016.

MENON, K.S.; BROWN, A.E. Exposure of children to DEET and other topically applied repellents. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 47, n. 1, p. 91-97, 2005.

METSKY, H.C. et al. Zika virus evolution and spread in the Americas. **Nature**, London, v. 546, n. 7658, p. 411-415, 2017.

MILLER, J.R. et al. Designation of chemicals in terms of the locomotor responses they elicit from insects: an update of Dethier et al. (1960). **Journal of Economic Entomology**, Annapolis, v. 102, n. 6, p. 2056-2060, 2009.

MIRANDA-FILHO, D.B. et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. **American Journal of Public Health**, Washington, v. 106, n. 4, p. 598-600, 2016.

MIYAMOTO, J. et al. Pyrethroids, nerve poisons: how their risks to human health should be assessed. **Toxicology Letters**, v. 82, p. 933-940, 1995.

MLAKAR, J. et al. Zika virus associated with microcephaly. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 374, n. 10, p. 951-958, 2016.

MOLINA, R.C.; ARAYA, E.G. Teenage Pregnancy. **Endocrine Development**, v. 22, p. 302-331, 2012.

MONLUN, E. et al. Surveillance of the circulation of arbovirus of medical interest in the region of eastern Senegal. **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique (1990)**, Paris, v. 86, p. 21-28, 1993.

MOODY, R.P. The safety of diethyltoluamide insect repellents. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 262, n. 1, p. 28-29, 1989.

MOORE, C.A. et al. Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. **Journal of the American Medical Association. Pediatrics**, Chicago, v. 171, n. 3, p. 288-295, 2017.

MOORE, D.L. et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 69, n. 1, p. 49-64, 1975.

MOUCHTOURI, V.A. et al. Knowledge, attitudes, and practices about the prevention of mosquito bites and Zika virus disease in pregnant women in Greece. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 14, n. 4 2017.

MUANGMAN, P.; SCOTT, J.R.; KEOROCHANA, K. Major flame burn caused by electric fly-swatter. **Journal of Burns and Wounds**, v. 6, p. 50-52, 2007.

MULLA, M.S. et al. Mosquito burden and impact on the poor: measures and costs for personal protection in some communities in Thailand. **Journal of the American Mosquito Control Association**, Sacramento, v. 17, n. 3, p. 153-159, 2001.

MULLEN, G.; L. DURDEN. **Medical and Veterinary Entomology**. 1. ed. Florida: Academic Press Elsevier Science, 2002.

MÜLLER, G.C. et al. Efficacy of the botanical repellents geraniol, linalool, and citronella against mosquitoes. **Journal of Vector Ecology**, v. 34, n. 1, p. 2-8, 2009.

MUSSO, D. et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, november 2013 to february 2014. **Eurosurveillance**, Saint-Maurice, v. 19, n. 14, p. 1, 2014.

MUSSO, D.; NILLES, E.J.; CAO-LORMEAU, V.M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. **Clinical Microbiology and Infection**, London, v. 20, n. 10, p. O596, 2014.

MUSSO, D. et al. Potential sexual transmission of Zika virus. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 21, n. 2, p. 359-361, 2015.

NASCI, R.S.; HARRIS, C.W.; PORTER, C.K. Failure of an insect electrocuting device to reduce mosquito biting. **Mosquito News**, v. 43, n. 2, p. 180-184, 1983.

NUNES, M.L. et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. **Jornal de Pediatria**, Rios de Janeiro, v. 92, n. 3, p. 230-240, 2016.

OEHLER, E. et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome - case report, French Polynesia , December 2013. **Eurosurveillance**, Saint-Maurice, v. 19, n. 9, p. 20720, 2014.

OLSON, J.G. et al. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 75, n. 3, p. 389-393, 1981.

OLSON, J.G. et al. A survey for arboviral antibodies in sera of humans and animals in Lombok, Republic of Indonesia. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 77, p. 131-137, 1983.

ORSBORNE, J. et al. Personal protection of permethrin-treated clothing against *Aedes aegypti*, the vector of dengue and Zika virus, in the laboratory. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 11, n. 5, p. 1-18, 2016.

OSIMITZ, T.G.; GROTHAUS, R.H. The present safety assessment of DEET. **Journal of the American Mosquito Control Association**, Sacramento, v. 11, n. 2, p. 274-278, 1995.

OSIMITZ, T.G.; MURPHY, J.V. Neurological effects associated with use of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, London, v. 35, n. 5, p. 435-441, 1997.

OSIMITZ, T.G. et al. Adverse events associated with the use of insect repellents containing N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 56, n. 1, p. 93-99, 2010.

OYEKALE, A.S. Assessment of pregnancy status, malaria knowledge and malaria fever morbidity among women of reproductive ages in Nigeria. **Iranian Journal of Public Health**, Tehran, v. 43, n. 9, p. 1192-203, 2014.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological alert: Zika virus infection**. 07 Maio 2015a. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-may-7-cha-zika-virus-epi-alert.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2018.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. implications for public health in the Americas**. 01 de dezembro de 2015b. Disponível em: <<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-dec-1-cha-epi-alert-zika-neuro-syndrome.pdf>>. Acesso em: 02 mar. 2018.

PATEL, R.V. et al. EPA-registered repellents for mosquitoes transmitting emerging viral disease. **Pharmacotherapy**, Lenexa, v. 36, n. 12, p. 1272-1280, 2016.

PAUMGARTTEN, F.J.R.; DELGADO, I.F. Repelentes de mosquitos, eficácia para prevenção de doenças e segurança do uso na gravidez. **Vigilância Sanitária em Debate**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 2, p. 97-104, 2016.

PAZ-BAILEY, G. et al. Persistence of Zika virus in body fluids - preliminary report. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 379, n. 13, p. 1234-1243, 2017.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. **Informe Técnico SEVS/SES-PE N°48/ 2016 - Gestante com exantema. Semana epidemiológica 38 (18/09 a 24/09/2016)**. Recife, 2016. Disponível em: <[https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8\\_4b59e7247e9841f88e1bb2175ae2da80.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_4b59e7247e9841f88e1bb2175ae2da80.pdf)>. Acesso em: 01 de setembro de 2018.

PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde. Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde. **Informe Técnico - n° 08/2018 Síndrome congênita relacionada à infecção pelo vírus Zika**. 05 Outubro 2018. Recife, 2018. Disponível em: <[https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8\\_f965380da6f844efa29b200f8e892ee1.pdf](https://docs.wixstatic.com/ugd/3293a8_f965380da6f844efa29b200f8e892ee1.pdf)>. Acesso em: 20 out. 2018.

PIETROBON, L.; PRADO, M.L.D.; CAETANO, J.C. Saúde suplementar no Brasil: o papel da Agência Nacional de Saúde Suplementar na regulação do setor. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 4, p. 767-783, 2008.

PILEGGI, V.N. et al. A rapid review of personal protective measures for preventing Zika virus infection among pregnant women. 21 de julho de 2016. Disponível em:

<<https://www.idahoperinatal.org/documents/Rapid-Review-Zika.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

POLLICK, M. **What is an electric fly swatter?** Disponível em: <<https://www.wisegeek.com/what-is-an-electric-fly-swatter.htm>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

POND, W.L. Arthropod-borne virus antibodies in sera from residents of South-East Asia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 57, n. 5, p. 364-371, 1963.

POSSAS, C. et al. Yellow fever outbreak in Brazil: the puzzle of rapid viral spread and challenges for immunisation. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.113, n. 10, e180278, 2018.

PPAV WORKING GROUPS. Personal protection against biting insects and ticks. **Parasite**, Paris, v. 18, n. 1, p. 93-111, 2011.

PRUE, C.E. et al. Awareness, beliefs, and actions concerning Zika virus among pregnant women and community members - U.S. Virgin Islands, november-december 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 66, n. 34, p. 909-913, 2017.

PUGLIA, C. et al. Evaluation of percutaneous absorption of the repellent diethyltoluamide and the sunscreen ethylhexyl *p*-methoxycinnamate-loaded solid lipid nanoparticles: an in-vitro study. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Belfast, v. 61, n. 8, p. 1013-1019, 2009.

PULFORD, J. et al. Reported reasons for not using a mosquito net when one is available: a review of the published literature. **Malaria Journal**, London, v. 10, n. 1, p. 83, 2011.

QIU, H.; JUN, H.W.; MCCALL, J.W. Pharmacokinetics, formulation, and safety of insect repellent N,N-diethyl-3-methyl benzamide (DEET): a review. **Journal of American Mosquito Control Association**, Sacramento, v. 14, n. 1, p. 12-27, 1998.

QUINTANA-DOMEQUE, C.; CARVALHO, J.R.; DE OLIVEIRA, V.H. Zika virus incidence, preventive and reproductive behaviors: correlates from new survey data. **Economics and Human Biology**, v. 30, p. 14-23, 2018.

RAMESH, A., CAMERON, M., SPENCE, K. et al. Development of an urban molecular xenomonitoring system for lymphatic filariasis in the Recife Metropolitan Region, Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 12, n. 10, e0006816, 2018.

REITER, P. et al. Texas lifestyle limits transmission of dengue virus. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 9, n. 1, p. 86-89, 2003.

REVAY, E.E. et al. Evaluation of commercial products for personal protection against mosquitoes. **Acta Tropica**, v. 125, n. 2, p. 226-230, 2013.

RIBEIRO, B. et al. Media coverage of the Zika crisis in Brazil: the construction of a 'war' frame that masked social and gender inequalities. **Social Science & Medicine**, v. 200, p. 137-144, 2018.

RIVIERE, J.E. et al. Percutaneous absorption of topical N,N-diethyl-m-toluamide(DEET): effects of exposure variables and coadministered toxicants. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 66, n. 2, p. 133-151, 2003.

RIZZO, M.A.; KOCSIS, J.D.; WAXMAN, S.G. Mechanisms of paresthesiae, dysesthesiae, and hyperesthesiae: role of Na<sup>+</sup>channel heterogeneity. **European Neurology**, v. 36, n. 1, p. 3-12, 1996.

ROBBINS, P.J.; CHERNIACK, M.G. Review of the biodistribution and toxicity of the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). **Journal of Toxicology Environmental Health**. **Journal of Toxicology Environmental Health**, London, v. 18, n. 4, p. 503-525, 1986.

ROBIN, Y.; MOUCHET, J. Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone. **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique et de ses Filiales**, Paris, v. 68, n. 3, p. 249-258, 1975.

RODRIGUEZ, J.; MAIBACH, H.I. Percutaneous penetration and pharmacodynamics: wash-in and wash-off of sunscreen and insect repellent. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 27, n. 1, p. 11-18, 2016.

RODRIGUEZ, S.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**, Annapolis, v. 17, n. 1 2017.

ROLAND, E.H.; JAN, J.E.; RIGG, J.M. Toxic encephalopathy in a child after brief exposure to insect repellents. **Canadian Medical Association Journal**, Ottawa, v. 132, p. 155-156, 1985.

ROSENFELD, A.B. et al. Replication of early and recent Zika virus isolates throughout mouse brain development. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 114, n. 46, p. 12273-12278, 2017.

ROSS, E.A. et al. Insect repellent interactions: sunscreens enhance DEET (N,N-diethyl-M-toluamide) absorption. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 32, n. 8, p. 783-785, 2004.

ROTH, A. et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. **Eurosurveillance**, Saint-Maurice, v. 19, n. 41, p. 1, 2014.

SAILLENFAIT, A.M.; NDIAYE, D.; SABATÉ, J.P. Pyrethroids: exposure and health effects - an update. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 218, n. 3, p. 281-292, 2015.

SALUZZO, J.F. et al. Serological survey for the prevalence of certain arboviruses in the human population of the south-east area of Central African Republic. **Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique et de ses Filiales**, Paris, v. 74, n. 5, p. 490-499, 1981.

SCHOENIG, G.P. et al. Teratologic evaluations of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) in rats and rabbits. **Fundam Appl Toxicol.**, v. 23, n. 1, p. 63-9, 1994.

SEYOUM, A. et al. Repellency of live potted plants against *Anopheles gambiae* from human baits in semi-field experimental huts. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 67, n. 2, p. 191-195, 2002a.

SEYOUM, A. et al. Traditional use of mosquito-repellent plants in western Kenya and their evaluation in semi-field experimental huts against *Anopheles gambiae*: ethnobotanical studies and application by thermal expulsion and direct burning. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 96, n. 3, p. 225-231, 2002b.

SHAPIRO-MENDOZA, C.K. et al. Pregnancy outcomes after maternal Zika virus infection during pregnancy-U.S. territories, January 1, 2016-April 25, 2017. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 66, n. 23, p. 615-621, 2017.

SIMPSON, D.I. Zika virus infection in man. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 58, p. 335-338, 1964.

SMITHBURN, K.C. Neutralizing antibodies against certain recently isolated viruses in the sera of human beings residing in east Africa. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 2, n. 69, p. 223-234, 1952.

SMITHBURN, K.C. Neutralizing antibodies against arthropod-borne viruses in the sera of long-time residents of Malaya and Borneo. **The American Journal of Hygiene**, v. 59, n. 2, p. 157-163, 1954.

SMITHBURN, K.C.; KERR, J.A.; GATNE, P.B. Neutralizing Antibodies Against Certain Viruses in the Sera of Residents of India. **The Journal of Immunology**, Baltimore, v. 72, n. 4, p. 248-257, 1954.

SNEHALATHA, K.S. et al. The mosquito problem and type and costs of personal protection measures used in rural and urban communities in Pondicherry region, South India. **Acta Tropica**, v. 88, n. 1, p. 3-9, 2003.

SNODGRASS, H.L.; NELSON, D.C.; WEEKS, M.H. Dermal penetration and potential for placental transfer of the insect repellent, N,N-diethyl-m-toluamide. **American Industrial Hygiene Association Journal**, v. 43, n. 10, p. 747-53, 1982.

SNODGRASS, H.L. Permethrin transfer from treated cloth to the skin surface: Potential for exposure in humans. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 35, n. 2, p. 91-105, 1992.

SOARES DE ARAÚJO, J. S. et al. Microcephaly in north-east Brazil: a retrospective study on neonates born between 2012 and 2015. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 94, n. 11, p. 835-840, 2016.

SODERLUND, D.M. Chapter 4: Agents affecting sodium channels. In: MASSARO, E.J. (Org.) **Handbook of Neurotoxicology**. New York: Springer Science+Business Media,LLC, 2002.

SOUTHWELL, B.G. et al. Zika virus-related news coverage and online behavior, United States, Guatemala, and Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 22, n. 7, p. 1320-1321, 2016.

SOUZA, W.V.D. et al. Microcephaly epidemic related to the Zika virus and living conditions in Recife, Northeast Brazil. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2018.

STEFANI, G.P. et al. Repelentes de insetos: recomendações para uso em crianças. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 81-89, 2009.

STOTLAND, N.E. et al. Counseling patients on preventing prenatal environmental exposures - A mixed-methods study of obstetricians. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 6, 2014.

STÜRCHLER, M.P. Chapter 6: The vector and measures against mosquito bites. In: SCHLAGENHAUF-LAWLOR, P. (Org.) **Travelers's malaria**. Hamilton: BC Decker Inc., 2001.

SUDAKIN, D.L.; TREVATHAN, W.R. DEET: a review and update of safety and risk in the general population. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, London, v. 41, n. 6, p. 831-839, 2003.

SYAFRUDDIN, D. et al. Impact of a spatial repellent on malaria incidence in two villages in Sumba, Indonesia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 91, n. 6, p. 1079-1087, 2014.

TEIXEIRA, M.G. et al. The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. **American Journal of Public Health**, Washington, v. 106, n. 4, p. 601-605, 2016.

TENENBEIN, M. Severe toxic reactions and death following the ingestion of diethyltoluamide-containing insect repellents. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 258, n. 11, p. 1509-1511, 1987.

VAN DER LINDEN, V. et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. **BMJ**, London, v. 354, p. i3899, 2016a.

VAN DER LINDEN, V. et al. Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection - Brazil, November 2015-May 2016. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 65, n. 34, p. 917-919, 2016b.

VAN DER LINDEN, W. et al. Epilepsy profile in infants with congenital Zika virus infection. **The New England Journal of Medicine**, Waltham v. 379, n. 9, p. 891-892, 2018.

VELTRI, J.C. et al. Retrospective analysis of calls to poison control centers resulting from exposure to the insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET) from 1985-1989. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, London, v. 32, n. 1, p. 1-16, 1994.

VENTURA, C.V. et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. **The Lancet**, London, v. 387, n. 10015, p. 228, 2016a.

VENTURA, C.V. et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 79, n. 1, p. 1-3, 2016b.

VOROU, R. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 48, p. 85-90, 2016.

WANG, T.; GU, X. In vitro percutaneous permeation of the repellent DEET and the sunscreen oxybenzone across human skin. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 17-25, 2007.

WEAVER, S.C.; REISEN, W.K. Present and future arboviral threats. **Antiviral Research**, v. 85, n. 2, p. 328-345, 2010.

WEGER-LUCARELLI, J. et al. Vector competence of American mosquitoes for three strains of Zika virus. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 10, n. 10, p. 1-16, 2016.

WILKS, M.F. Pyrethroid-induced paresthesia-a central or local toxic effect? **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, London, v. 38, n. 2, p. 103-5, 2000.

WILSON, R. Arthropod vectors of human diseases: yellow fever mosquito (*Aedes aegypti*). [Imagem da fase de larva e de pupa do mosquito *Aedes aegypti*]. Disponível em: <[http://www.raywilsonbirdphotography.co.uk/Galleries/Invertebrates/vectors/Aedes\\_aegypti.html](http://www.raywilsonbirdphotography.co.uk/Galleries/Invertebrates/vectors/Aedes_aegypti.html)>. Acesso em: 01 nov. 2018.

WOLFE, N.D. et al. Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Cleveland, v. 64, n. 5, p. 310-316, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification**. Geneva, 2010. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44271/9789241547963\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44271/9789241547963_eng.pdf)>. Acesso em: 18 ago. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fifth meeting of the Emergency Committee under the International Health Regulations (2005) regarding microcephaly, other neurological disorders and Zika virus. 18 November 2016**. Geneva, 2016a. Disponível em: <[http://www.who.int/en/news-room/detail/18-11-2016-fifth-meeting-of-the-emergency-committee-under-the-international-health-regulations-\(2005\)-regarding-microcephaly-other-neurological-disorders-and-zika-virus](http://www.who.int/en/news-room/detail/18-11-2016-fifth-meeting-of-the-emergency-committee-under-the-international-health-regulations-(2005)-regarding-microcephaly-other-neurological-disorders-and-zika-virus)>. Acesso em: 01 nov. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Pregnancy management in the context of Zika virus infection. Interim guidance update 13 May 2016**. Geneva, 2016b. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204520/WHO\\_ZIKV\\_MOC\\_16.2\\_eng.pdf;jsessionid=B567884ADDB3D2EB61CC09153080CA08?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204520/WHO_ZIKV_MOC_16.2_eng.pdf;jsessionid=B567884ADDB3D2EB61CC09153080CA08?sequence=1)>. Acesso em: 01 out. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Vector control operations framework for Zika virus**. Geneva, 2016c. Disponível em: <[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/207481/WHO\\_ZIKV\\_VC\\_16.4\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/207481/WHO_ZIKV_VC_16.4_eng.pdf?sequence=1)>. Acesso em: 01 out. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Director-General summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome. 1 February 2016**. Geneva, 2016d. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news->

room/detail/01-02-2016-who-director-general-summarizes-the-outcome-of-the-emergency-committee-regarding-clusters-of-microcephaly-and-guillain-barr%C3%A9-syndrome>. Acesso em: 20 mar. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika virus research agenda. October, 2016.** Geneva, 2016e. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250615>>. Acesso em: 25 jul. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Adolescent pregnancy. 23 February 2018.** Geneva, 2018a. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-pregnancy>>. Acesso em: 14 jul. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Dengue control. The mosquito.** Geneva, 2018b. Disponível em: <<http://www.who.int/denguecontrol/mosquito/en/>>. Acesso em: 05 out. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The history of Zika virus.** Geneva, 2018c. Disponível em: <<http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/>>. Acesso em: 02 out. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika virus. 20 July 2018.** Geneva, 2018d. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>>. Acesso em: 18 outubro 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Zika virus (ZIKV) classification table: data as of 15 february 2018.** Geneva, 2018e. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260419/zika-classification-15Feb18-eng.pdf;jsessionid=EA9C351B0B9615509B289B900C4DA1D6?sequence=1>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

WRIGHT, D.M. et al. Reproductive and developmental toxicity of N,N-diethyl-m-toluamide in rats. **Fundamental and Applied Toxicology**, v. 19, n. 1, p. 33-42, 1992.

ZADIKOFF, C.M. Toxic encephalopathy associated with use of insect repellent. **The Journal of Pediatrics**, New York, v. 95, n. 1, p. 140-142, 1979.

ZAMKOWSKA, D. et al. Environmental exposure to non-persistent endocrine disrupting chemicals and semen quality: an overview of the current epidemiological evidence. **International journal of occupational medicine and environmental health**, Łódź, v. 31, n. 4, p. 377-414, 2018.

ZELLWEGER, R.M. et al. Socioeconomic and environmental determinants of dengue transmission in an urban setting: an ecological study in Nouméa, New Caledonia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 11, n. 4, p. 1-18, 2017.

## APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO UTILIZADO COM AS GESTANTES

VARIÁVEIS GERAIS E BIOLÓGICAS	
1. Data da Entrevista: <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	2. Número do questionário: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
3. Local da entrevista: 01) Ambulatório da Maternidade Barros Lima 02) Ambulatório de Pré-natal do Hospital das Clínicas/ UFPE 03) Ginomater 04) Medicina Fetal e Cardiológica Hospital Português 05) Clínica Etevaldo Leite	
4. Nome da paciente _____ _____	
5. Idade em anos <input type="text"/> <input type="text"/>	6. Data de nascimento <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
7. Altura em metros <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	8. Tempo de gravidez em semanas <input type="text"/> <input type="text"/>
9. Peso no início da gravidez em quilos <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	
VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS HÁBITOS RELATIVOS À PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS	
10. Quais os métodos utilizados para se proteger/ prevenir contra as picadas dos mosquitos usados ao menos uma vez na semana? <b>(Se NÃO usar repelentes tópicos, responder e pular para questão 37)</b> 01) Ar condicionado 02) Inseticida espiral/ sentinela/ “boa noite” 03) Inseticida químico aerossol de uso em ambiente (SBP, Baygon, Raid, Mortein, outros) 04) Mosquiteiro 05) Raquete elétrica 06) Repelente caseiro (cravo, canela, outros) de uso tópico 07) Repelente elétrico de tomada 08) Repelente químico ou natural de uso tópico 09) Repelente manipulado em farmácia de uso tópico 10) Repelentes ultrassônicos de tomada 11) Roupas compridas 12) Telas em portas e janelas da casa 13) Velas ou incensos aromatizados 14) Ventilador 15) Outros Qual(is)? _____ 16) Nenhum	
VARIÁVEIS RELACIONADAS AOS HÁBITOS DE USO DE REPELENTE TÓPICOS	
11. Utiliza repelente tópico desde o início da gravidez (1º trimestre)?	12. Há outras pessoas que moram na sua casa que utilizam repelentes tópicos?

01) Sim 02) Não	01) Sim 02) Não
13. Qual o nome do repelente que você usa? 01) Autan 02) Biorepely 03) Citronim 04) Expositis 05) Loção antimosquito Johnson & Johnson 06) No Insect 07) OFF! 08) Out insect 09) Repelex 10) Repelente Turma da Mônica 11) Xô inseto! 12) Zaz 13) Outros Qual(is)? _____  14) Ignorado	
14. Qual o tipo de apresentação do repelente tópico usado? 01) Aerossol 02) Creme 03) Gel 04) Loção 05) <i>Spray</i> 06) Outros Qual(is)? _____ 07) Ignorado	15. Em qual(is) período(s) do dia você aplica repelentes? 01) Manhã (06:00-11:59) 02) Tarde (12:00 -17:59) 03) Noite (18:00-23:59) 04) Madrugada (00:00-05:59)
16. Quem orientou a escolha do tipo de repelente? 01) Escolha própria 02) Amigo 03) Balconista da farmácia 04) Familiar 05) Farmacêutico 06) Médico dermatologista 07) Médico obstetra 08) Outros Quem?: _____ 09) Ignorado	17. Você utiliza repelente quando está em quais lugares? 01) Em todo lugar 02) Ao ar livre 03) Ambiente público fechado (com ou sem ar condicionado) 04) Interior de sua casa 05) Local de trabalho 06) Interior de outras residências 07) Outros Onde?: _____
18. Qual o volume do recipiente do repelente que você usa em mililitros? 01) 100 ml 02) 120 ml 03) 165 ml 04) 200 ml 05) Outros Quantos ml? _____ 06) Ignorado	19. Quantos recipientes do repelente você usa por mês? 01) até 1 02) acima de 1 até 2 03) acima de 2 até 3 04) acima de 3 até 4 05) Outros Quantos no mês? _____ 06) Ignorado
20. Quantas vezes você aplica o repelente no dia?	21. Qual o intervalo de tempo em que você reaplica o repelente em horas?

<p>01) 1 vez 02) 2 vezes 03) 3 vezes 04) 4 vezes 05) 5 vezes 06) 6 vezes 07) 7 vezes 08) 8 vezes 09) Outras Quantas vezes no dia? _____ 10) Ignorado</p>	<p>01) a cada 1 hora 02) a cada 2 horas 03) a cada 3 horas 04) a cada 4 horas 05) a cada 5 horas 06) a cada 6 horas 07) a cada 7 horas 08) a cada 8 horas 09) Outras Quantas horas? _____ 10) Ignorado</p>
<p>22. Quantas borrifadas do repelente <u>spray</u> ou <u>aerossol</u> você usa no corpo em cada vez que vai aplicar o produto?</p> <p>01) 4 borrifadas 02) 5 borrifadas 03) 6 borrifadas 04) 7 borrifadas 05) 8 borrifadas 06) 9 borrifadas 07) 10 borrifadas 08) 11 borrifadas 09) 12 borrifadas 10) 13 borrifadas 11) 14 borrifadas 12) 15 borrifadas 13) 16 borrifadas 14) Outras Quantas? _____ 15) Ignorado 16) Não se aplica</p>	<p>23. Qual o volume do repelente <u>creme, gel</u> ou <u>loção</u> você usa no corpo em cada vez que vai aplicar o produto em mililitros? <b>(Preenchido pelo entrevistador)</b></p> <p>01) 1 ml 02) 2 ml 03) 3 ml 04) 4 ml 05) 5 ml 06) 6 ml 07) 7 ml 08) 8 ml 09) 9 ml 10) 10 ml 11) 11 ml 12) 12 ml 13) Outras Quantos ml? _____ 14) Ignorado 15) Não se aplica</p>
<p>24. Você aplica o repelente <u>spray</u> ou <u>aerossol</u> a qual a distância aproximada do seu corpo (em cm)?</p> <p style="text-align: right;">□ □ □</p>	
<p>25. Em que partes do corpo você aplica repelente?</p> <p>01) Barriga 02) Boca 03) Braços 04) Cabelo 05) Costas 06) Mãos 07) Pescoço 08) Pernas 09) Pés 10) Rosto 11) Outras Qual o local? _____</p>	<p>26. Quais outros produtos você usa na pele antes ou depois de aplicar o repelente?</p> <p>01) Hidratante 02) Maquiagem 03) Protetor solar 04) Nenhum 05) Outros Qual? _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>27. Aplica repelentes sobre ferimentos na pele?</p>	<p>28. O repelente já entrou em contato com mucosas (boca, genitais, nariz ou olhos)?</p>

01) Sim 02) Não	01) Sim 02) Não
29. Como é feito o uso do repelente juntamente com as roupas? 01) Aplico o repelente por cima da roupa 02) Aplico o repelente nas áreas expostas (não cobertas pelas roupas) 03) Visto as roupas cobrindo áreas onde passei o repelente	
30. Retira repelente do corpo antes de dormir? 01) Sim 02) Não	31. Coloca repelente no corpo para dormir? 01) Sim 02) Não
32. Aplica o repelente quando está próximo de alimentos ou vai realizar uma refeição ou lanche? 01) Sim 02) Não	33. Lava as mãos após a aplicação do repelente? 01) Sim 02) Não
34. Você já sentiu algum efeito colateral ou incômodo após o uso de repelentes? 01) Ardência 02) Coceira 03) Dor de cabeça 04) Enjoo 05) Falta de ar 06) Tontura 07) Outros Qual(is)? _____ 08) Nenhum	
35. Você recebe orientação do(a) obstetra sobre o uso de repelente? 01) Sim 02) Não	36. Você lê o rótulo do repelente antes de usar? 01) Sim 02) Não
<b>VARIÁVEIS RELACIONADAS AO DOMICÍLIO</b>	
37. Tipo de moradia ( <b>Se morar em apartamento, pular para questão 40</b> ) 01) Apartamento 02) Casa 03) Cômodo num apartamento 04) Cômodo numa casa 05) Outros Qual(is)? _____	
38. Qual o tipo de material predominante utilizado na estrutura da <b>parede</b> da moradia? 01) Durável (tijolo, pedra, concreto pré-moldado, taipa revestida ou madeira aparelhada) 02) Não durável (taipa não revestida, palha, madeira não aparelhada, papelão ou outro) 03) Outros Qual(is)? _____ 04) Ignorado	
39. Qual o tipo de material predominante utilizado na estrutura da <b>cobertura</b> da moradia? 01) Durável (telha de barro cozido, cimento amianto, alumínio, madeira, laje de concreto ou madeira aparelhada) 02) Não durável (zinco, palha, madeira não aparelhada, papelão ou outro) 03) Outros Qual(is)? _____ 04) Ignorado	
40. Proveniência da água utilizada: 01) Rede geral de distribuição 02) Poço	41. Tipo de abastecimento de água: 01) Com canalização interna 02) Sem canalização interna

<p>03) Caminhão-pipa 04) Chuva 05) Rio/ lago/ lagoa 06) Outros Qual(is)? _____ 07) Ignorado</p>	<p>03) Ignorado</p>
<p>42. Frequência de abastecimento de água: 01) Diariamente 02) Interrupção por 1 dia na semana 03) Interrupção por 2 dias na semana 04) Interrupção por 3 dias na semana 05) Interrupção por 4 dias na semana 06) Interrupção por mais de 4 dias na semana 07) Ignorado</p>	<p>43. Esgotamento sanitário: 01) Rede coletora 02) Fossa (séptica ou rudimentar) 03) Diretamente em vala 04) Diretamente em rio/ córrego/ lago/ mar 05) Outros Qual(is)? _____ 06) Ignorado</p>
<p>44. Armazena água em recipientes dentro da moradia? 01) Sim (em recipientes tampados) 02) Sim (em recipientes destampados) 03) Não</p>	<p>45. Possui vasos com plantas dentro da moradia? 01) Sim (com pratinhos que acumulam água) 02) Sim (sem pratinhos que acumulam água) 03) Sim (com pratinhos secos/ contendo terra) 04) Não 05) Ignorado</p>
<b>VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PERIDOMICÍLIO</b>	
<p>46. Coleta do lixo: 01) Recolhimento por empresa de limpeza 02) Queimado/ enterrado na propriedade 03) Jogado em terreno baldio/ rua próximo 04) Jogado em canal/ rio/ lago próximo 05) Outros Qual(is)? _____ 06) Ignorado</p>	<p>47. Há edificações ou terrenos abandonados próximos à sua residência? 01) Sim 02) Não 03) Ignorado</p>
<p>48. Quais os locais ao ar livre com acúmulo de grandes volumes e circulação de água no entorno de sua residência? 01) Caixa d'água destampada 02) Canal 03) Cisterna aberta 04) Piscina suja e não clorada 05) Rio, lago, lagoa, córrego 06) Outros Qual(is)? _____ 07) Não há 08) Ignorado</p>	<p>49. Qual tipo de vegetação é encontrado no entorno de sua residência? 01) Jardim 02) Mata 03) Parque 04) Plantação 05) Praça 06) Outros Qual(is)? _____ 07) Não há 08) Ignorado</p>
<b>VARIÁVEIS RELACIONADAS AO NÍVEL SOCIOECONÔMICO</b>	

<p>50. Nível escolaridade:</p> <p>01) Ensino infantil ou pré-escola incompleto</p> <p>02) Ensino infantil ou pré-escola completo</p> <p>03) Ensino fundamental ou 1º grau incompleto</p> <p>04) Ensino fundamental ou 1º grau completo</p> <p>05) Ensino médio ou 2º grau incompleto</p> <p>06) Ensino médio ou 2º grau completo</p> <p>07) Ensino superior ou 3º grau incompleto</p> <p>08) Ensino superior ou 3º grau completo</p> <p>09) Ensino técnico incompleto</p> <p>10) Ensino técnico completo</p> <p>11) Pós graduação incompleta</p> <p>12) Pós graduação completa</p> <p>13) Não estudei</p> <p>14) Ignorado</p>	
<p>51. Qual a sua ocupação ou profissão?</p> <p>_____</p>	<p>52. Qual a sua renda familiar mensal (em número de salários mínimos)?</p> <p>□□□, □</p>
<p>53. Número de moradores na residência:</p> <p>□□</p>	<p>54. Número de moradores com empregos na residência (incluindo os aposentados, bolsistas, pensionistas ou com outras fontes de renda):</p> <p>□□</p>
<p>55. Cidade residência:</p> <p>_____</p>	<p>56. Bairro da residência:</p> <p>_____</p>
<b>VARIÁVEIS RELACIONADAS À ASSISTENCIA À SAÚDE</b>	
<p>57. Na UBS ou Unidade de Referência para prestação de assistência à sua comunidade, são disponibilizados repelentes?</p> <p>01) Sim Qual? _____</p> <p>02) Não</p> <p>03) Ignorado</p>	<p>58. Você recebe visitas dos ACS/ ASACE em sua residência?</p> <p>01) Sim</p> <p>02) Não</p> <p>03) Ignorado</p>
<p>59. Com qual frequência você recebe a visita dos ACS/ ASACE na sua residência? (<b>Só para quem respondeu SIM na questão anterior</b>).</p> <p>01) Semanalmente</p> <p>02) Quinzenalmente</p> <p>03) Mensalmente</p> <p>04) Semestralmente</p> <p>05) Anualmente</p> <p>06) Ignorado</p> <p>07) Outros Quantas vezes? _____</p>	
<b>VARIÁVEIS RELACIONADAS À PROMOÇÃO DA SAÚDE</b>	

<p>60. Durante as visitas domiciliares dos ACS/ ASACE são dadas orientações sobre as arboviroses?</p> <p>01) Sim 02) Não 03) Ignorado</p>	<p>61. Quais os assuntos referentes às arboviroses são abordados pelos ACS/ ASACE? <b>(Só para quem respondeu SIM na questão anterior).</b></p> <p>01) Prevenção/ promoção da saúde 02) Formas de transmissão 03) Fatores de risco 04) Sinais e sintomas 05) Manejo clínico 06) Importância de encaminhamento para os serviços de saúde 07) Ignorado</p>
<p>62. Durante as visitas domiciliares são dadas orientações sobre o uso de repelentes/ inseticidas?</p> <p>01) Sim 02) Não 03) Ignorado</p>	<p>63. Durante as visitas domiciliares você recebeu alguma notificação sobre possíveis criadouros/ focos de mosquitos?</p> <p>01) Sim 02) Não 03) Ignorado</p>
<b>VARIÁVEIS RELACIONADAS À INFECÇÃO POR ARBOVIROSES</b>	
<p>64. Você já teve algum sintoma de arbovirose no último ano?</p> <p>1) Sim (durante a gravidez) 2) Sim (antes da gravidez) 3) Não 4) Ignorado</p>	<p>65. Quais foram os sintomas? <b>(Só para quem respondeu SIM na questão 64).</b></p> <p>1) Dor de cabeça 2) Dor nas articulações 3) Dor no corpo 4) Dor nos olhos 5) Febre 6) Manchas vermelhas/ erupções na pele 7) Náusea/ vômito 8) Outros Quais? _____</p>
<p>66. Você foi ao médico e/ou fez exame para diagnosticar a arbovirose? <b>(Só para quem respondeu SIM na questão 64).</b></p> <p>1) Sim 2) Não 3) Ignorado</p>	<p>67. Qual arbovirose você teve? <b>(Só para quem respondeu SIM na questão 66).</b></p> <p>1) Chikungunya 2) Dengue 3) Zika 4) Ignorado 5) Outras Qual (is)? _____</p>
<b>PERCEPÇÃO SOBRE USO DE REPELENTES TÓPICOS</b>	
<p>68. Você acha importante o uso do repelente? Por quê?</p> <p>69. Você usa repelente? Por quê?</p>	

Observações:

---



---



---

**APÊNDICE B – DEFINIÇÃO E DETALHAMENTO DAS VARIÁVEIS AVALIADAS  
NO ESTUDO I – DESCRITIVO (MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS  
USADAS NA GRAVIDEZ)**

**CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES**

- **Biológicas:**

a) Idade: variável numérica (quantitativa) discreta. Foi mensurada pelo intervalo entre a data do nascimento e a data de realização da entrevista, em anos completos, de acordo com a informação fornecida pela paciente e/ou data de nascimento do Registro Geral (RG).

- **Obstétricas:**

a) Trimestre gestacional: variável categórica (qualitativa) ordinal policotômica. Foi calculada a partir da idade gestacional (semanas completas desde a data da última menstruação) de acordo com a informação da paciente e/ou do registro em seu cartão gestante para as três possíveis respostas: primeiro (0 a 12 semanas); segundo (13 a 28 semanas); e terceiro (29 a 42 semanas) trimestres gestacionais.

- **Socioeconômicas:**

a) Escolaridade: variável categórica (qualitativa) ordinal policotômica. Foi mensurada pelo maior nível de formação da gestante, de acordo com as cinco categorias seguintes: nenhuma; ensino fundamental; ensino médio e/ou técnico; ensino superior; e pós-graduação.

b) Ocupação: variável categórica (qualitativa) nominal policotômica. Foi mensurada pelo principal tipo de atividade ou trabalho (cargo, função, profissão ou ofício) exercido pela gestante no momento da entrevista, de acordo com as cinco categorias seguintes: dona de casa; estudante; outros profissionais; profissionais de saúde; não respondeu.

c) Tipo de sistema de saúde utilizado para o acompanhamento pré-natal: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada a partir do sistema de saúde utilizado pela gestante para o seu acompanhamento pré-natal, de acordo com as duas possíveis respostas: sistema público (SUS); e privado de saúde. No sistema público de saúde, que é representado pelo SUS, a assistência à saúde é prestada pelos serviços de rede própria das três esferas (União, estados e municípios) ou conveniadas a elas. Na rede privada de saúde, os serviços de atendimento à saúde são financiados por seguros, planos de saúde, cooperativas médicas e serviços particulares autônomos (PIETROBON; PRADO; CAETANO, 2008).

d) Renda familiar mensal: variável categórica (qualitativa) nominal policotômica. Foi mensurada em números de salários mínimos recebidos pela família no mês, considerando o número total de moradores com salários ou outras fontes de renda na residência. As respostas foram enquadradas nas seguintes categorias:  $\geq 2$ ;  $>2$  até 4;  $> 4$  até 10;  $> 10$  até 20; e  $>20$  salários mínimos. Foram incluídos os valores dos salários de trabalhadores formais, aposentadorias, bolsas, pensões, rendimento de trabalho informal, auxílio ou qualquer outra fonte de renda. O valor do salário mínimo mensal no ano de 2016 era de R\$ 880,00 (BRASIL, 2015d).

e) Renda *per-capita* familiar mensal: variável categórica (qualitativa) nominal policotômica. Foi calculada pelo quociente entre o valor da renda familiar mensal (números de salários mínimos) e o número de moradores na residência, sendo que todos os membros da mesma família foram considerados como iguais. As respostas foram enquadradas nas seguintes categorias:  $\geq 0,5$ ;  $>0,5$  até 1;  $>1$  até 2;  $>2$  até 4;  $>4$  até 8; e  $>8$  salários mínimos.

## CARACTERÍSTICAS DO AMBIENTE RESIDENCIAL E PERIDOMICILIAR DAS GESTANTES

- Domicílio (local de residência da gestante):

a) Tipo de moradia: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo tipo de moradia da gestante de acordo com as seguintes categorias: apartamento e casa.

b) Proveniência da água de abastecimento: variável categórica (qualitativa) nominal policotômica. A variável foi mensurada pelo principal tipo de fonte de abastecimento de água na residência da gestante, de acordo com as seguintes categorias: rede geral de distribuição; poço; e caminhão-pipa.

c) Frequência de abastecimento de água: variável categórica (qualitativa) ordinal policotômica. Foi mensurada pelo número de dias em que há abastecimento de água na residência da gestante durante o período de uma semana, de acordo com as seguintes categorias: 7; 6; 5; 4; 3; e  $\leq 2$  dias na semana.

d) Tipo de destinação de efluentes domésticos: variável categórica (qualitativa) nominal policotômica. Foi mensurada pela forma de destinação dos efluentes domésticos nas moradias das gestantes de acordo com as categorias: rede coletora; fossa (séptica ou rudimentar); a céu aberto (diretamente em vala, diretamente em rio/córrego/lago, outros); e ignorado.

e) Armazenamento de água no interior da moradia: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela ocorrência ou não de armazenamento de água potável em

recipientes (balde, bacia, tonel, outros) no interior das residências das gestantes, de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

f) Cultivo de plantas no interior da moradia: variável categórica (qualitativa) nominal policotômica. Foi mensurada pela forma como as pacientes cultivam plantas no interior de suas residências, de acordo com as seguintes categorias: cultivam em vasos com pratinhos; cultivam em vasos sem pratinhos; e não cultivam.

- Peridomicílio (área existente ao redor do domicílio com raio de até dois quarteirões ou 500 metros):

a) Destinação do lixo: variável categórica (qualitativa) nominal policotômica. Foi mensurada pela forma como é realizada a destinação do lixo doméstico das residências das gestantes, de acordo com as três seguintes categorias: recolhimento por empresa de limpeza; queimado/enterrado na propriedade; e jogado a céu aberto (terreno baldio, rua, canal/rio/lago próximos, outros).

b) Existência de edificações/terrenos abandonados e/ou em obras: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela percepção das gestantes em detectar edificações/terrenos abandonados e/ou em obras no peridomicílio de suas residências, de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

c) Locais com acúmulo e/ou circulação de água: variável categórica (qualitativa) nominal. Esta variável é do tipo respostas múltiplas, assim, as entrevistadas puderam selecionar mais de uma resposta e cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente, sendo registradas de maneira dicotômica (sim ou não). A variável foi mensurada pela percepção das gestantes em detectar e identificar os tipos de áreas com acúmulo e/ou circulação de água no peridomicílio das suas residências, de acordo com as seguintes categorias: caixa d'água destampada; canal; cisterna aberta; piscina suja e não clorada; rio/lago/lagoa/córrego; outros.

d) Locais com vegetação: variável categórica (qualitativa) nominal. Esta variável é do tipo respostas múltiplas, assim, as entrevistadas puderam selecionar mais de uma resposta e cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente, sendo registradas de maneira dicotômica (sim ou não). A variável foi mensurada pela percepção das gestantes em detectar e identificar os tipos de áreas com vegetação no peridomicílio de suas residências, de acordo com as seguintes categorias: jardim; mata (árvores nativas em caráter primário ou secundário); parque; plantação/cultura (cultura de grande porte, árvores e arbustos frutíferos); praça; outros.

## MEDIDAS DE PROTEÇÃO CONTRA MOSQUITOS

As medidas de proteção contra mosquitos incluídas neste estudo foram constituídas pelo uso doméstico de produtos químicos (naturais ou sintéticos), métodos físicos e pela adoção de hábitos os quais são capazes de reduzir ou evitar picadas por estes vetores de doenças ou ainda que apresentassem poder inseticida capaz de causar a morte destes insetos. Tais métodos incluem tanto a proteção da pessoa como do ambiente da residência. Esta variável é do tipo respostas múltiplas, assim, as entrevistadas puderam selecionar mais de uma resposta e cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente, sendo registradas de maneira dicotômica (sim ou não). As categorias desta variável foram as seguintes:

a) Ar condicionado: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram usar ar condicionado como método de proteção físico contra mosquitos no interior de suas residências.

b) Armadilha luminosa: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram usar armadilha luminosa como método de proteção físico contra mosquitos no interior de suas residências. Armadilha luminosa é um dispositivo elétrico de uso doméstico contendo uma lâmpada fluorescente, com emissão de luz ultravioleta capaz de atrair mosquitos, e uma rede ou grade, capaz de eletrocutar tais insetos e provocar suas mortes devido a choques elétricos e/ou carbonizações (NASCI; HARRIS; PORTER, 1983).

c) Cultivo plantas ou borrifação intradomiciliar de extratos vegetais: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram realizar o cultivo de plantas aromáticas com reconhecido poder de repelência contra mosquitos (por exemplo: citronela - *Cymbopogon nardus*; manjerição - *Ocimum basilicum*; outros) e/ou borrifar soluções preparadas com tais espécies vegetais misturadas ao etanol como método de proteção químico contra estes insetos vetores no domicílio.

d) Inseticida químico de ambiente do tipo aerossol: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram usar inseticida químico (tipo aerossol) como método de proteção químico contra mosquitos. Inseticida químico (tipo aerossol) é um dispositivo comercial contendo um composto químico à base de piretróides sintéticos (a exemplo da permetrina, praletrina, estrobina, transflutrina, imiprotrina, dentre outros), na forma de apresentação aerossol, com propriedades inseticidas capazes de provocar paralisia (efeito nocaute) e morte em insetos devido à sua neurotoxicidade, além de apresentar ação repelente, dificultando o repasto sanguíneo. A forma de dispensação destes inseticidas para

o ambiente é realizada através da pressão para descompressão dos aerossóis, que pode ser manual ou automática (BECKER et al., 2010).

e) Inseticida químico de ambiente do tipo espiral/sentinela: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram usar inseticida químico (tipo espiral/sentinela) como método de proteção químico contra mosquitos. Inseticida químico (tipo espiral/sentinela) é um dispositivo comercial contendo um composto químico à base de piretróides sintéticos (a exemplo da transflutrina, ciflutrina, dentre outros), nas formas de apresentação espiral, com propriedades inseticidas capazes de provocar paralisia (efeito nocaute) e morte em insetos devido à sua neurotoxicidade, além de apresentar ação repelente, dificultando o repasto sanguíneo. A forma de dispensação deste inseticida para o ambiente é realizada através da combustão (BECKER et al., 2010).

f) Inseticida químico de ambiente do tipo pastilha ou líquido: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram usar inseticida químico (tipo pastilha ou líquido) como método de proteção químico contra mosquitos. Inseticida químico (tipo pastilha ou líquido) é um dispositivo comercial contendo um composto químico à base de piretróides sintéticos (permetrina, praletrina, estrobina e/ou transflutrina), nas formas de apresentação pastilha ou líquido, com propriedades inseticidas capazes de provocar paralisia (efeito nocaute) e morte em insetos devido à sua neurotoxicidade, além de apresentar ação repelente, dificultando o repasto sanguíneo. A forma de dispensação destes inseticidas para o ambiente é realizada através do aquecimento das pastilhas impregnadas com inseticidas ou por aquecimento dos líquidos contidos em um dispositivo elétrico (BECKER et al., 2010).

g) Mosquiteiro: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram usar mosquiteiro como método de proteção físico contra mosquitos. O mosquiteiro é uma tela ou rede de proteção contra mosquitos, com malhas de tamanho entre 1,2 e 1,5 mm, composto de nylon, poliéster, algodão e/ou polietileno, própria para ser utilizada em camas, redes e tapetes de dormir (BECKER et al., 2010; STÜRCHLER, 2001).

h) Raquete elétrica: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram usar raquete elétrica como método de proteção físico contra mosquitos. Esta é um dispositivo elétrico de uso doméstico na forma de uma raquete que contem uma bateria a qual emite corrente elétrica. Quando acionada, é capaz de provocar choques elétricos e ocasionar a incineração de mosquitos que entram em contato com a sua grade ou tela metálica eletrizada (IOANNIDIS et al., 2014).

i) Repelente tópico caseiro (cravo, canela, outros): variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram realizar a aplicação

tópica de repelentes caseiros como método de proteção químico contra mosquitos. Por repelente tópico caseiro entende-se, solução de preparação doméstica composta pela mistura de etanol e porções de cravo (*Syzygium aromaticum*) e/ou canela (*Cinnamomum verum*), com posterior adição de óleo ou hidratante corporal comercial.

j) Repelente tópico sintético ou natural: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram utilizar repelentes tópicos, sintéticos ou naturais, como método de proteção físico contra mosquitos. Por repelente tópico entende-se, composto químico sintético (DEET, icaridina ou IR3535) ou natural (óleo de citronela - *Cymbopogon nardus* -; andiroba - *Carapa guianensis* -; eucalipto - *Eucalyptus citriodora* -; neen - *Azadirachta indica* -; entre outros) para aplicação sobre a derme exposta ou vestimentas, cuja propriedade é criar uma camada sobre pele e cujo odor seja repulsivo aos mosquitos. Sua função é tentar reduzir o número de picadas destes vetores aos humanos (BROWN; HEBERT, 1997; STEFANI et al., 2009).

k) Repelentes sonoros: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram utilizar dispositivos sonoros como método de proteção físico contra mosquitos. Por repelente sonoro entende-se, dispositivo elétrico com capacidade de emitir sons agudos com frequências inaudíveis ao sistema auditivo humano, mas capazes de interferir nos órgãos de audição dos mosquitos (ENAYATI ; HEMINGWAY; GARNER, 2007). As frequências destes dispositivos mimetizam o som de batidas de asas de libélulas, a vocalização de morcegos ou de mosquitos machos, ao quais seriam capazes de afugentar as fêmeas de mosquitos (REVAY et al., 2013).

l) Roupas compridas: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram utilizar vestimentas longas (calças compridas e camisas de mangas longas) e/ou acessórios (meias e calçados fechados) como método de proteção físico contra mosquitos.

m) Telas antimosquitos: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram utilizar telas antimosquitos com aberturas de malhas inferiores ao tamanho destes insetos (tamanho entre 1,2 e 1,5 mm) como método de proteção físico nas portas e janelas de suas residências.

n) Velas ou incensos aromatizados: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram utilizar a combustão de velas ou incensos aromatizados como método de proteção químico contra mosquitos. Foram consideradas tanto as velas aromatizadoras de ambiente como aquelas contendo óleo de citronela (*Cymbopogon*

*nardus*) e/ou andiroba (*Carapa guianensis*), que estão disponíveis comercialmente no mercado brasileiro como tendo efeito antimosquito.

o) Ventilador (uso intradomiciliar): variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram usar ventiladores elétricos domésticos como método de proteção físico contra mosquitos.

p) Vestimentas impregnadas com permetrina: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram usar vestimentas impregnadas com permetrina adquiridas comercialmente como método de proteção químico contra mosquitos.

**APÊNDICE C – DEFINIÇÃO E DETALHAMENTO DAS VARIÁVEIS AVALIADAS  
NO ESTUDO II – ANALÍTICO TRANSVERSAL (FATORES ASSOCIADOS AO USO  
DE REPELENTES NA GRAVIDEZ)**

**CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES**

- Biológicas:

b) Idade: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo intervalo entre a data do nascimento e a data de realização da entrevista, em anos completos, de acordo com a informação fornecida pela paciente e/ou data de nascimento do Registro Geral (RG). As respostas foram enquadradas em duas categorias:  $\geq 30$ ; e  $< 30$  anos.

- Obstétricas:

b) Trimestre gestacional: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi calculada a partir da idade gestacional (semanas completas desde a data da última menstruação) de acordo com a informação da paciente e/ou do registro em seu cartão gestante. As respostas foram enquadradas em duas categorias: primeiro (0 a 12 semanas); segundo e terceiro (13 a 42 semanas) trimestres gestacionais.

- Socioeconômicas:

a) Escolaridade: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo maior nível de formação da gestante. As respostas foram enquadradas em duas categorias:  $\geq$  ensino superior;  $\leq$  ensino médio ou técnico.

b) Situação na ocupação ou emprego: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo principal tipo de atividade ou trabalho (cargo, função, profissão ou ofício) exercido pela gestante no momento da entrevista. As respostas foram enquadradas em duas categorias: empregadas; e desempregadas, donas de casa, estudantes ou aposentadas.

c) Tipo de ocupação ou profissão: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela realização de atividade ou trabalho (cargo, função, profissão ou ofício) na área da saúde por parte das gestantes no momento da entrevista. As respostas foram enquadradas em duas categorias: profissionais de saúde; e outros profissionais, donas de casa ou estudantes.

d) Tipo de sistema de saúde utilizado para o acompanhamento pré-natal: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada a partir do sistema de saúde utilizado pela gestante para o seu acompanhamento pré-natal, de acordo com as duas possíveis respostas:

sistema público (SUS); e privado de saúde. No sistema público de saúde, que é representado pelo SUS, a assistência à saúde é prestada pelos serviços de rede própria das três esferas (União, estados e municípios) ou conveniadas a elas. Na rede privada de saúde, os serviços de atendimento à saúde são financiados por seguros, planos de saúde, cooperativas médicas e serviços particulares autônomos (PIETROBON; PRADO; CAETANO, 2008).

e) Renda *per-capita* familiar mensal: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi calculada pelo quociente entre o valor da renda familiar mensal (números de salários mínimos) e o número de moradores na residência, sendo que todos os membros da mesma família foram considerados como iguais. As respostas foram enquadradas em duas categorias:  $> 2$ ; e  $\leq 2$  salários mínimos.

## CARACTERÍSTICAS DO AMBIENTE RESIDENCIAL E PERIDOMICILIAR DAS GESTANTES

- Domicílio (local de residência da gestante):

a) Tipo de moradia: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo tipo de moradia da gestante de acordo com as seguintes categorias: apartamento e casa.

b) Proveniência da água de abastecimento: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. A variável foi mensurada pelo principal tipo de fonte de abastecimento de água na residência da gestante. As respostas foram enquadradas em duas categorias: rede geral de distribuição ou caminhão-pipa; e poço.

c) Frequência de abastecimento de água: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de dias em que há abastecimento de água na residência da gestante durante o período de uma semana. As respostas foram enquadradas em duas categorias:  $\leq 6$  (falta pelo menos um dia na semana); e = 7 dias (suprimento diário).

d) Tipo de destinação de efluentes domésticos: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela forma de destinação dos efluentes domésticos nas moradias das gestantes. As respostas foram enquadradas em duas categorias: rede coletora; e fossa (séptica ou rudimentar) ou a céu aberto (diretamente em vala, diretamente em rio/córrego/lago, outros).

e) Armazenamento de água no interior da moradia: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela ocorrência ou não de armazenamento de água potável em recipientes (balde, bacia, tonel, outros) no interior das residências das gestantes, de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

f) Cultivo de plantas no interior da moradia: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela ocorrência ou não de cultivo de plantas no interior das residências das participantes. As respostas foram enquadradas em duas categorias: sim; e não.

- Peridomicílio (área existente ao redor do domicílio com raio de até dois quarteirões ou 500 metros):

a) Destinação do lixo: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela forma como é realizada a destinação do lixo doméstico das residências das gestantes. As respostas foram enquadradas em duas categorias: recolhimento por empresa de limpeza; e incinerado/enterrado na propriedade ou jogado a céu aberto (terreno baldio, rua, canal/rio/lago próximos, outros).

b) Existência de edificações/terrenos abandonados e/ou em obras: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela percepção das gestantes em detectar edificações/terrenos abandonados e/ou em obras no peridomicílio de suas residências, de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

c) Locais com acúmulo e/ou circulação de água: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela existência ou não de locais com acúmulo e/ou circulação de água no entorno das residências das gestantes. As respostas foram enquadradas em duas categorias: sim; e não.

d) Locais com vegetação: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pela existência ou não áreas com vegetação no peridomicílio de suas residências das gestantes. As respostas foram enquadradas em duas categorias: sim; e não.

## **APÊNDICE D – DEFINIÇÃO E DETALHAMENTO DAS VARIÁVEIS AVALIADAS NO ESTUDO III – DESCRITIVO (CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTES NA GRAVIDEZ)**

### **CARACTERÍSTICAS DAS GESTANTES E DE SEUS AMBIENTES RESIDENCIAL E PERIDOMICILIAR**

As definições e os detalhamentos sobre as variáveis relativas às características das gestantes e de seus ambientes residencial e peridomiciliar no estudo III estão especificadas anteriormente no Apêndice B.

### **CONDIÇÕES DE USO DE REPELENTES TÓPICOS**

- Perfil de utilização pelas gestantes:

a) Tipos de compostos ativos: variável categórica (qualitativa) nominal. Foi mensurada pelos tipos de compostos ativos dos repelentes tópicos comerciais utilizados pelas gestantes durante a gravidez de acordo com as seguintes categorias: DEET; icaridina; IR3535; citronela; e indefinido. A variável medidas de proteção contra mosquitos é do tipo respostas múltiplas, assim, cada entrevistada pôde selecionar mais de uma resposta. Para a análise desta variável, cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente e as respostas foram registradas de maneira dicotômica (sim ou não).

b) Intensidade diária de uso habitual (número de aplicações e tempo de reaplicação): variáveis numéricas (quantitativas) contínuas. O número de aplicações de repelentes em um dia de uso habitual foi mensurada pelo número de vezes em que a gestante afirmou aplicar o repelente sobre a derme e/ou vestimentas em um período de 24 horas. O tempo de reaplicação consistiu no intervalo em horas entre cada aplicação do repelente sobre a derme e/ou vestimentas em um período de 24 horas.

c) Períodos do dia de aplicação: variável categórica (qualitativa) nominal. Foi mensurada pelo período do dia em que a gestante habitualmente fazia uso de repelentes tópicos de acordo com as seguintes categorias: manhã (06:00-11:59); tarde (12:00 -17:59); noite (18:00-23:59) e madrugada (00:00-05:59). A variável períodos do dia de aplicação é do tipo respostas múltiplas, assim, cada entrevistada pôde selecionar mais de uma resposta. Para a análise desta variável, cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente e as respostas foram registradas de maneira dicotômica (sim ou não).

d) Tipos de ambientes em que faz uso: variável categórica (qualitativa) nominal. Foi mensurada pelo local em que a gestante habitualmente fazia uso de repelentes tópicos de acordo com as seguintes categorias: em todo lugar; ao ar livre; ambiente público fechado (com ou sem ar condicionado); interior da residência; interior de outras residências e local de trabalho. A variável tipos de ambientes em que faz uso é do tipo respostas múltiplas, assim, cada entrevistada pôde selecionar mais de uma resposta. Para a análise desta variável, cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente e as respostas foram registradas de maneira dicotômica (sim ou não).

e) Áreas preferenciais de uso no corpo: variável categórica (qualitativa) nominal. Foi mensurada pelo local no corpo em que as gestantes habitualmente faziam uso de repelentes tópicos de acordo com as seguintes categorias: barriga; braços; cabelo; costas; mãos; nádegas; orelhas; pescoço; pernas; pés; rosto; e seios. A variável áreas preferenciais de uso no corpo é do tipo respostas múltiplas, assim, cada entrevistada pôde selecionar mais de uma resposta. Para a análise desta variável, cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente e as respostas foram registradas de maneira dicotômica (sim ou não).

- Cuidados para minimizar a exposição excessiva e/ou evitar potencializar os efeitos adversos dos repelentes tópicos:

a) Lavagem das mãos após o uso: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram lavar as mãos logo após a aplicação do repelente tópico a fim de retirar resquícios destes produtos, de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

b) Ocorrência de contato com mucosas: variável categórica (qualitativas) nominal dicotômica. A variável ocorrência de contato com mucosas foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram já ter ocorrido o contato acidental de repelentes tópicos com boca, genitália, narinas e/ou olhos durante a aplicação de tais produtos em seus corpos, de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

c) Aplicação sobre lesões dérmicas: variável categórica (qualitativas) nominal dicotômica. A variável aplicação sobre lesões dérmicas foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram aplicar os repelentes sobre lesões dérmicas, como cortes, ferimentos ou arranhões em seus corpos, de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

d) Uso para dormir: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram aplicar o repelente tópico imediatamente antes de iniciar o repouso noturno de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

e) Aplicação em momentos de alimentação: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram aplicar repelentes tópicos próximos aos alimentos no momento em que estavam realizando suas refeições, possibilitando o contato do produto com a comida, de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

f) Formas de aplicação em áreas expostas do corpo, sob e/ou sobre vestimentas: variável categórica (qualitativa) nominal. Foi mensurada pela maneira como as gestantes habitualmente faziam a aplicação de repelentes tópicos em relação às suas vestimentas de acordo com as seguintes categorias: em áreas expostas do corpo; sob vestimentas e sobre as vestimentas. Esta variável é do tipo respostas múltiplas, assim, cada entrevistada pôde selecionar mais de uma resposta. Para a análise desta variável, cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente e as respostas foram registradas de maneira dicotômica (sim ou não).

g) Uso concomitante com outros cosméticos na mesma região corporal: variável categórica (qualitativa) nominal. Foi mensurada pelas gestantes que afirmaram utilizar cosméticos concomitantemente com os repelentes na mesma área da pele de acordo com as seguintes categorias: hidratante; maquiagem; óleo corporal; perfume; protetor solar; e nenhum. A variável uso concomitante com outros cosméticos é do tipo respostas múltiplas, assim, cada entrevistada pôde selecionar mais de uma resposta. Para a análise desta variável, cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente e as respostas foram registradas de maneira dicotômica (sim ou não).

- Eventos adversos: variável categórica (qualitativa) de escala nominal. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram apresentar algum tipo de sintoma ou incômodo logo após a utilização de repelentes tópicos de acordo com as seguintes categorias: náusea; sintomas dérmicos (dermatite, urticária, prurido, aquecimento, ressecamento dérmicos, ou outros); respiratórios (tosse, espirro, rinite, falta de ar, asma, ou outros); neurológicos (cefaléia, tontura, ou outros); e nenhum. A variável eventos adversos é do tipo respostas múltiplas, assim, cada entrevistada pôde selecionar mais de uma resposta. Para a análise desta variável, cada categoria foi tratada como se fosse uma variável independente e as respostas foram registradas de maneira dicotômica (sim ou não).

- Fontes determinantes para escolha do composto ativo do repelente: variável categórica (qualitativa) de escala nominal policotômica. Foi mensurada pela principal fonte de informação responsável pela escolha dos compostos ativos dos repelentes pelas gestantes entrevistadas de

acordo com as sete seguintes categorias: escolha própria (baseada em hábito ou informações obtidas através dos meios de comunicação em massa ou internet); familiar/amigo; farmacêutico/balconista farmácia; médico obstetra; outros profissionais de saúde; fornecimento pelo SUS; e único disponível no mercado.

- Orientações fornecidas sobre o uso do repelente:

a) Leitura do rótulo dos produtos: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram ler o rótulo dos repelentes tópicos pelo menos uma vez antes da sua utilização de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

b) Orientação pré-natalista: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram receber orientações médicas sobre como utilizar repelentes tópicos de maneira adequada, de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

c) Uso desde o primeiro trimestre gestacional: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram utilizar o repelente desde o primeiro trimestre gestacional de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

d) Uso por outros moradores da residência: variável categórica (qualitativa) nominal dicotômica. Foi mensurada pelo número de entrevistadas que afirmaram que outros moradores de suas residências também faziam uso de repelentes tópicos de acordo com as seguintes categorias: sim; e não.

## APÊNDICE E – PRODUÇÃO CIENTÍFICA RELACIONADA AO TEMA DA TESE REALIZADA DURANTE O PERÍODO DO CURSO DE DOUTORADO

*Trans R Soc Trop Med Hyg* 2019; **113**: 65–73  
doi:10.1093/trstmh/try114 Advance Access publication 9 November 2018



### Social determinants of health associated with topical repellent use in pregnancy: a cross-sectional study during a Zika outbreak in Brazil

Marina F. S. Cartaxo<sup>a,\*</sup>, Sophia Maria D. Silva<sup>a</sup>, Jaiurte G. M. Silva<sup>a</sup>, Eduardo I. C. Beltrão<sup>a,b</sup>, Fábio André Brayner<sup>a,c</sup>, José Luiz de Lima Filho<sup>a</sup>, Sandra S. Mattos<sup>a</sup>, Albanita G. C. Ceballos<sup>d</sup>, Juliana A. C. Schettini<sup>a</sup> and Luiz Carlos Alves<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, CEP 50670-901, Brazil; <sup>b</sup>Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, CEP 50670-901, Brazil; <sup>c</sup>Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, CEP 50670-901, Brazil; <sup>d</sup>Departamento de Medicina Social, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, CEP 50670-901, Brazil; <sup>e</sup>Centro de Ciências Biológicas e Saúde, Universidade Católica de Pernambuco, Recife, CEP 50050-900, Brazil

\*Corresponding author: Tel: +55 81 2126-8484; E-mail: marina.cartaxo@ufpe.br

Received 25 May 2018; revised 22 July 2018; editorial decision 26 September 2018; accepted 5 October 2018

**Background:** Repellent use during pregnancy was strongly recommended after uncovering Zika virus (ZIKV) involvement with congenital malformations. In this context, Pernambuco, Brazil played a key role since it was the epicentre for the main studies suggesting ZIKV teratogenicity and one of Brazil's most affected states during the 2014–2016 epidemics. Thus we aimed to identify possible associations between social determinants of health and repellent use in pregnancy during the ZIKV outbreak in Pernambuco.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study (July–December 2016) with 539 pregnant women residing in Pernambuco and estimated the associations by prevalence ratio and multivariable logistic regression.

**Results:** Repellents were associated with pregnant women  $\geq 30$  y; graduates, employed, health professionals, private health system users and with a monthly income per person greater than two minimum wages. Women whose domiciles favour mosquitoes (ground-floor houses, intermittent water supply from general distribution or water trucks and for  $\geq 6$  d/week, cesspools/open wastewater, indoor household water storage) were less likely to use repellents. There was no association for peridomiciles.

**Conclusions:** Repellents were not associated with ZIKV in most vulnerable pregnant women, despite all the general recommendations made during the Pernambuco epidemic. This study observed a demand for public policies focused on health, education and sanitation problems related to deprived social groups along with their co-responsibility rather than focusing on individual attitudes against mosquitoes.

**Keywords:** arboviruses, insect repellents, mosquitoes, pregnant women, social determinants of health, Zika virus

#### Introduction

Zika virus (ZIKV) infection is an exanthematous disease transmitted by mosquito vectors of the *Aedes* genus (e.g. *Aedes aegypti*).<sup>1</sup> This infectious agent can also be sexually transmitted and has been detected in various body fluids such as semen, blood and urine.<sup>2,3</sup> The main complications regarding this arbovirus are Zika congenital syndrome<sup>4–6</sup> and Guillain-Barré syndrome.<sup>7</sup>

The first associations between congenital ZIKV infection and microcephaly or other malformations<sup>4–6</sup> in fetuses and neonates were reported from Brazilian cases,<sup>4,8</sup> mainly in northeast states, during the ZIKV epidemic of 2014–2016.<sup>9,10</sup> Pernambuco,

one of the most affected states in Brazil,<sup>8,9</sup> reported 4467 pregnancy exanthema cases and 429 confirmed Zika congenital syndrome cases between 2015 and 2016.<sup>11,12</sup>

Zika arboviruses gained worldwide notoriety<sup>13,14</sup> and broad media attention<sup>15,16</sup> during the recent outbreaks in the Americas, which began in Brazil in 2014 and lasted until 2016.<sup>10,17</sup> The importance of the rapid expansion of this epidemic and its consequences was considered a public health emergency of international interest by the World Health Organization.<sup>13</sup> In this context, Brazilian health agencies cooperated with international institutions to understand the disease and advise the population regarding habits and other protective measures that protect against mosquitoes, emphasizing measures targeting pregnant women.<sup>8,14</sup>

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press on behalf of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

ORIGINAL ARTICLE

Downloaded from <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/try114/132/65/5167472> by guest on 14 June 2019

## APÊNDICE F – OUTRAS PRODUÇÕES CIENTÍFICAS NÃO RELACIONADAS AO TEMA DA TESE REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO CURSO DE DOUTORADO



### Encapsulation into Stealth Liposomes Enhances the Antitumor Action of Recombinant *Cratylia mollis* Lectin Expressed in *Escherichia coli*

OPEN ACCESS

**Edited by:**

Manuela Caniça,  
National Institute of Health Doutor  
Ricardo Jorge, Portugal

**Reviewed by:**

Nijat Duzgunov,  
University of the Pacific, USA  
Juliane Viana,  
Universidade Católica do Brasília,  
Brazil

**\*Correspondence:**

Maria T. dos Santos Correia  
mtscorreia@gmail.com

<sup>†</sup>These authors have contributed  
equally to this work.

**Specialty section:**

This article was submitted to  
Antimicrobials, Resistance and  
Chemotherapy,  
a section of the journal  
Frontiers in Microbiology

**Received:** 18 January 2016

**Accepted:** 16 August 2016

**Published:** 16 September 2016

**Citation:**

Cunha CRA, Silva LCN, Almeida FJF,  
Ferraz MS, Varejão N, Cartaxo MFS,  
Miranda RCM, Aguiar Jr. FCA, Santos  
NPS, Coelho LCBB,  
Santos-Magalhães NS and Correia  
MTS (2016) Encapsulation into Stealth  
Liposomes Enhances the Antitumor  
Action of Recombinant *Cratylia mollis*  
Lectin Expressed in *Escherichia coli*.  
Front. Microbiol. 7:1355.  
doi: 10.3389/fmicb.2016.01355

Cássia R. A. da Cunha<sup>1†</sup>, Luis C. N. da Silva<sup>1,2†</sup>, Fábio J. F. Almeida<sup>3</sup>, Milena S. Ferraz<sup>3</sup>,  
Nathalia Varejão<sup>4</sup>, Marina F. de Souza Cartaxo<sup>3</sup>, Rita de Cássia M. de Miranda<sup>5</sup>,  
Francisco C. A. de Aguiar Jr.<sup>6</sup>, Noemia P. da Silva Santos<sup>6</sup>, Luana C. B. B. Coelho<sup>1</sup>,  
Nereide S. Santos-Magalhães<sup>3</sup> and Maria T. dos Santos Correia<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Bioquímica de Proteínas, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil, <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária, Universidade Coema, São Luís, Brazil, <sup>3</sup>Laboratório de Imunopatologia Keizo-Asami, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brazil, <sup>4</sup>Laboratório de Agregação de Proteínas e Amiloidoses, Instituto de Bioquímica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, <sup>5</sup>Programa de Pós-Graduação em Meio Ambiente, Universidade Coema, São Luís, Brazil, <sup>6</sup>Centro Acadêmico de Vitória, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, Brazil

This study evaluated the *in vivo* antitumor potential of the recombinant lectin from seeds of *Cratylia mollis* (rCramoll) expressed in *Escherichia coli*, free or encapsulated in stealth liposomes, using mice transplanted with sarcoma 180. rCramoll-loaded stealth liposomes (rCramoll-lipo) were formulated by hydration of the lipid film followed by cycles of freezing and thawing, and about 60% of rCramoll was encapsulated. This novel preparation showed particle size, polydispersity index, and pH suitable for the evaluation of antitumor activity *in vivo*. Tumor growth inhibition rates were 59% for rCramoll and 75% for rCramoll-lipo. Histopathological analysis of the experimental groups showed that both free and encapsulated lectin caused no changes in the kidneys of animals. Hematological analysis revealed that treatment with rCramoll-lipo significantly increased leukocyte concentration when compared with the untreated and rCramoll group. In conclusion, the encapsulation of rCramoll in stealth liposomes improves its antitumor activity without substantial toxicity; this approach was more successful than the previous results reported for pCramoll loaded into conventional liposomes. At this point, a crucial difference between the antitumor action of free and encapsulated rCramoll was found along with their effects on immune cells. Further investigations are required to elucidate the mechanism(s) of the antitumor effect induced by rCramoll.

**Keywords:** lectins, heterologous expression, cancer, immunomodulation, pharmaceutical preparations



## Molecular analysis and conventional cytology: association between HPV and bacterial vaginosis in the cervical abnormalities of a Brazilian population

A.L. Peres<sup>1,2</sup>, J.R.S.L. Camarotti<sup>1</sup>, M. Cartaxo<sup>3</sup>, N. Alencar<sup>3</sup>, R.C. Stocco<sup>4</sup>,  
W. Beçak<sup>4</sup>, N.T. Pontes-Filho<sup>5</sup>, R.F.F. Araújo<sup>2,6</sup>, J.L. Lima-Filho<sup>2,6</sup> and  
D.B.G. Martins<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Asces, Associação Caruaruense de Ensino Superior,  
Caruaru, PE, Brasil

<sup>2</sup>Grupo de Prospecção Molecular e Bioinformática,  
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami,  
Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

<sup>3</sup>Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami,  
Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

<sup>4</sup>Laboratório de Genética, Instituto Butantan, São Paulo, SP, Brasil

<sup>5</sup>Departamento de Patologia-Centro de Ciências da Saúde,  
Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

<sup>6</sup>Departamento de Bioquímica-Centro de Ciências Biológicas,  
Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

Corresponding author: A.L. Peres  
E-mail: adryaperes@hotmail.com

Genet. Mol. Res. 14 (3): 9497-9505 (2015)

Received November 14, 2014

Accepted April 6, 2015

Published August 14, 2015

DOI <http://dx.doi.org/10.4238/2015.August.14.13>

**ABSTRACT.** We investigated the association between bacterial vaginosis (BV) and human papillomavirus (HPV) infection in Papanicolaou smears in a Brazilian population. Cross-sectional analysis was performed on 673 samples collected from women attending public health centers in Olinda (PE, Brazil) by conventional cytology methodology and molecular analysis, PCR tests (GP5+/6+ and MY09/11). Cytological abnormalities, BV, and HPV-DNA were detected in 23 (3.4%) samples, 189 samples (28.1%), and 210 samples (31.2%), respectively. GP5+/6+ primers resulted in higher detection performance than MY09/11 primers, with 81% concordance between

both primers ( $P < 0.0001$ ). The occurrence of HPV-DNA and BV had ORs of 8.59 ( $P < 0.0001$ ) and 2.91 ( $P = 0.0089$ ) for abnormal cytology, respectively, whereas the concomitant presence of both infections showed an OR equal to 3.82 ( $P = 0.0054$ ). Therefore, we observed an association between abnormal cervical cytology and HPV infection, BV, or both HPV infection and BV. These results highlight the necessity of monitoring patients presenting not only HPV, but also BV, as risk factors for cervical lesion development.

**Key words:** Bacterial vaginosis; Human papillomavirus;  
Cervical intraepithelial neoplasia; Cervical cancer

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Assessment of changes in the *brca2* and *p53* genes in breast invasive ductal carcinoma in northeast Brazil

Eduardo AVF Ramalho<sup>1</sup>, João LQ Silva-Filho<sup>1</sup>, Marina FS Cartaxo<sup>1</sup>, Carmelita BL Cavalcanti<sup>1</sup>, Moacyr JBM Rêgo<sup>1</sup>, Maria BM Oliveira<sup>2</sup> and Eduardo JC Beltrão<sup>1,2,3\*</sup>

### Abstract

**Background:** BRCA protein interacts with at least 13 different proteins that have been implicated with cancer susceptibility and loss of BRCA function is correlated to sensitivity to DNA crosslinking agents in preclinical models.

**Results:** BRCA2 methylation frequency was 44%, p53 Pro22 allele frequency was 32% and heterozygous frequency of Arg/Pro72 genotype was 60% which could be associated as risk factor for metastasis ( $p = 0.046$  OR = 4.190). Regarding to polymorphism of codon 249 the frequency of Arg249 allele presented 82% which was considered not statistically significant.

**Conclusions:** There was not statistical significance to BRCA2 promoter methylation with any parameters chosen. However, our findings suggest that patients who present heterozygous genotype at codon 72 of p53 gene may have a major susceptibility to any type of metastasis and this could serve as potential auxiliary biomarker for poor prognosis.

**Keywords:** Breast cancer, Epigenetics, Metastasis, Methylation, Polymorphism

### Background

It is well known that BRCA2 gene encode functionally related proteins that play critical roles in DNA double-strand breaks repair [1-3]. BRCA protein interacts with at least 13 different proteins that have been implicated with cancer susceptibility, suggesting that BRCA gene works as an essential signaling network dedicated to genome integrity [4-8]. Loss of BRCA function results in development of chromosomal instability and this 'BRCAness' (loss of BRCA function or BRCA-null) phenotype correlated to sensitivity to DNA cross-linking agents in preclinical models [9-11].

In contrast to non-coding regions of the genome where most CpGs are methylated, CpG islands in 5' cis-regulatory regions of genes are usually unmethylated. Methylation of these CpG islands during the

development or disease processes is associated with post-translational histone modifications that lead to a locally condensed inactive chromatin structure and gene silencing [12,13]. During tumorigenesis, there is a progressive loss of global DNA methylation and at the same time regional hypermethylation [14]. Tumor-specific hypermethylation of CpG islands in 5' promoters can inactivate genes for DNA repair, cell cycle control and other mechanisms that prevent neoplastic transformation in a normal cell [15]. Epigenetic abnormalities do not only occur as secondary changes at all stages of tumor evolution, but can also act as initiating events [16].

As a diagnostic technique methylation-specific PCR (MSP) could be highlighted [17]. The precise mapping of DNA methylation patterns in CpG islands has become essential for understanding many biological processes such as gene regulation, X chromosome inactivation and silencing of tumor suppressor genes. The MSP technique can quickly assess the methylation pattern of virtually any promoter region which contains therein one or more CpG islands. MSP is sensitive to 0.1% methylated alleles of a

\* Correspondence: [ebeltrao@ccrma1.com](mailto:ebeltrao@ccrma1.com)  
<sup>1</sup>Keizo Arai Immunopathology Laboratory, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil  
<sup>2</sup>Biochemistry Department, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Ramalho et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

## ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE 18 ANOS

Universidade Federal de Pernambuco  
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)  
Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos a Sra. para participar como voluntária da pesquisa “**Uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes humanas e o efeito desta situação em fêmeas grávidas e em suas proles empregando um modelo experimental murino**”, que está sob a responsabilidade da pesquisadora **Marina Falcão de Souza Cartaxo** pertencente ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco (LIKA/ UFPE) que se localiza no endereço Av. Professor Moraes Regos, S/N, Cidade Universitária, Recife/PE, CEP 50670-901. O telefone da pesquisadora é (81) 2126-8484 (inclusive para ligações a cobrar) e o e-mail [marinacartaxo83@gmail.com](mailto:marinacartaxo83@gmail.com). Também participam desta pesquisa o pesquisador Dr. Eduardo Isidoro Carneiro Beltrão (Telefone: 2126-8587) e o mesmo está sob a orientação de Dr. Luiz Carlos Alves (Telefone: 2101-2643 e e-mail [lcalves@cpqam.fiocruz.br](mailto:lcalves@cpqam.fiocruz.br)).

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubricue as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- **Descrição da pesquisa.** O objetivo desta pesquisa é descrever o uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes, no atual contexto epidemiológico do Brasil, onde está havendo a disseminação de doenças causadas pelos vírus Chikungunya, Dengue e Zika. A coleta de dados das gestantes será realizada através de entrevistas utilizando questionários para se obter informações a respeito do uso ou não de repelentes tópicos pelas mesmas, bem como sobre o tipo de princípio ativo, sua forma de apresentação e o número de exposições diárias a tais compostos. Além disso, serão colhidas informações sobre seu domicílio, ambientes próximos à residência, sobre sua situação socioeconômica, sobre o nível de esclarecimentos relativo às arbovírus fornecidos pelos ACS/ASACE, durante as visitas domiciliares, bem como se a paciente já apresentou arbovírus. Não haverá acompanhamento da gestação das voluntárias no nosso estudo e cada paciente só será entrevistada 1 vez. A partir dos resultados obtidos com as respostas das gestantes humanas, serão estabelecidos os mesmos parâmetros para um posterior estudo experimental com camundongos que mais se aproxime da situação real humana. No estudo animal, as fêmeas grávidas de camundongos serão expostas durante todo o período gestacional até o nascimento de suas proles aos principais tipos de repelentes de uso tópico disponíveis no Brasil (DEET, Icaridina e óleo de citronela) para avaliar a sobrevivência, a existência de alterações comportamentais e a ocorrência de alterações biológicas e histológicas, tanto nas mães como nos seus filhotes.
- As pacientes voluntárias deste estudo irão responder uma única vez a um questionário e as entrevistas serão realizadas enquanto estas aguardam pelo atendimento do médico (a) para a consulta e/ou exames pré-natais rotineiros, entre os meses de julho de 2016 a março de 2017, em diversos estabelecimentos de saúde do SUS e da rede privada de saúde.
- **Os RISCOS diretos** para a voluntária relacionados a esta pesquisa incluem possíveis desconfortos e sofrimentos psíquicos imediatos uma vez que, os questionamentos poderão trazer à memória a situação de estresse e incerteza vivida no atual cenário epidemiológico do Brasil (possibilidade de infecção pelo vírus Zika). Além disso, as entrevistadas poderão sentir constrangimento ao responder a algumas questões contidas no questionário as quais serão referentes ao seu domicílio, peridomicílio e sobre sua situação socioeconômica. Entretanto, elas poderão se negar a responder a qualquer pergunta sem prejuízos. **As formas de amenizar os riscos será realizar a orientação sobre como evitar picadas por mosquitos vetores e como aplicar os repelentes de forma adequada.**
- **Os BENEFÍCIOS diretos e indiretos** para as voluntárias será alertar para os possíveis danos decorrentes das exposições frequentes a altas concentrações de repelentes de uso tópico durante o período gestacional tanto para as grávidas como para seus fetos.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação das voluntárias, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas e questionários), ficarão armazenados em pastas de arquivo e no computador pessoal, sob a responsabilidade do pesquisador Marina Falcão de Souza Cartaxo e seu orientador Luiz Carlos Alves, no Laboratório de Patologia do LIKA/ UFPE (Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco), que se localiza no endereço Av. Professor Moraes Regos, S/N, Cidade Universitária, Recife/PE, CEP 50670-901, pelo período de mínimo de 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

---

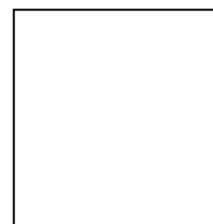
Marina Falcão de Souza Cartaxo

### CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIA

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **“Uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes humanas e o efeito desta situação em fêmeas grávidas e em suas proles empregando um modelo experimental murino”**, como voluntária. Fui devidamente informada e esclarecida pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_



**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite da voluntária em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):**

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

## ANEXO B – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 12 A 18 ANOS

**Universidade Federal de Pernambuco  
Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)  
Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde**

### TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MENORES DE 12 a 18 ANOS - Resolução 466/12)

***OBS: Este Termo de Assentimento para o menor de 12 a 18 anos não elimina a necessidade da elaboração de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que deve ser assinado pelo responsável ou representante legal do menor.***

Convidamos você, \_\_\_\_\_, após autorização dos seus pais, ou dos responsáveis legais, para participar como voluntária da pesquisa: **“Uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes humanas e o efeito desta situação em fêmeas grávidas e em suas proles empregando um modelo experimental murino”**. Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora **Marina Falcão de Souza Cartaxo**, pertencente ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco (LIKA/ UFPE) que se localiza no endereço Av. Professor Moraes Regos, S/N, Cidade Universitária, Recife/PE, CEP 50670-901. O telefone da pesquisadora é (81) 2126-8484 (inclusive para ligações a cobrar) e o e-mail marinacartaxo83@gmail.com. Também participam desta pesquisa o pesquisador Dr. Eduardo Isidoro Carneiro Beltrão (Telefone: 2126-8587) e o mesmo está sob a orientação de Dr. Luiz Carlos Alves (Telefone: 2101-2643 e e-mail lcalves@cpqam.fiocruz.br).

Caso este Termo de Assentimento contenha informação que não lhe seja compreensível, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue para que seus pais ou responsável possam guarda-la e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você será esclarecida sobre qualquer dúvida e estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu. Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um Termo de Consentimento, podendo retirar esse consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento, sem nenhum prejuízo.

### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- **Descrição da pesquisa.** O objetivo desta pesquisa é descrever o uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes, no atual contexto epidemiológico do Brasil, onde está havendo a disseminação de doenças causadas pelos vírus Chikungunya, Dengue e Zika. A coleta de dados das gestantes será realizada através de entrevistas utilizando questionários para se obter informações a respeito do uso ou não de repelentes tópicos pelas mesmas, bem como sobre o tipo de princípio ativo, sua forma de apresentação e o número de exposições diárias a tais compostos. Além disso, serão colhidas informações sobre seu domicílio, ambientes próximos à residência, sobre sua situação socioeconômica, sobre o nível de esclarecimentos relativo às arboviroses fornecidos pelos ACS/ASACE, durante as visitas domiciliares, bem como se a paciente já apresentou arboviroses. Não haverá acompanhamento da gestação das voluntárias no nosso estudo e cada paciente só será entrevistada 1 vez. A partir dos resultados obtidos com as respostas das gestantes humanas, serão estabelecidos os mesmos parâmetros para um posterior estudo experimental com camundongos que mais se aproxime da situação real humana. No estudo animal, as fêmeas grávidas de camundongos serão expostas durante todo o período gestacional até o nascimento de suas proles aos principais tipos de repelentes de uso tópico disponíveis no Brasil (DEET, Icaridina e óleo de citronela) para avaliar a sobrevivência, a existência de alterações comportamentais e a ocorrência de alterações biológicas e histológicas, tanto nas mães como nos seus filhotes.
- As pacientes voluntárias deste estudo irão responder uma única vez a um questionário e as entrevistas serão realizadas enquanto estas aguardam pelo atendimento do médico (a) para a consulta e/ou exames pré-natais rotineiros, entre os meses de julho de 2016 a março de 2017, em diversos estabelecimentos de saúde do SUS e da rede privada de saúde.
- **Os RISCOS diretos** para a voluntária relacionados a esta pesquisa incluem possíveis desconfortos e sofrimentos psíquicos imediatos uma vez que, os questionamentos poderão trazer à memória a situação de estresse

e incerteza vivida no atual cenário epidemiológico do Brasil (possibilidade de infecção pelo vírus Zika). Além disso, as entrevistadas poderão sentir constrangimento ao responder a algumas questões contidas no questionário as quais serão referentes ao seu domicílio, peridomicílio e sobre sua situação socioeconômica. Entretanto, elas poderão se negar a responder a qualquer pergunta sem prejuízos. **As formas de amenizar os riscos será realizar a orientação sobre como evitar picadas por mosquitos vetores e como aplicar os repelentes de forma adequada.**

➤ **Os BENEFÍCIOS diretos e indiretos** para as voluntárias será alertar para os possíveis danos decorrentes das exposições frequentes a altas concentrações de repelentes de uso tópico durante o período gestacional tanto para as grávidas como para seus fetos.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação das voluntárias, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas e questionários), ficarão armazenados em pastas de arquivo e no computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora Marina Falcão de Souza Cartaxo e seu orientador Luiz Carlos Alves, no Laboratório de Patologia do LIKA/ UFPE (Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco), no endereço acima informado, pelo período de mínimo de 5 anos.

Nem você e nem seus pais [ou responsáveis legais] pagarão nada para você participar desta pesquisa, também não receberão nenhum pagamento para a sua participação, pois é voluntária. Se houver necessidade, as despesas (deslocamento e alimentação) para a sua participação e de seus pais serão assumidas ou ressarcidas pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da sua participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial.

Este documento passou pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE que está no endereço: **Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br.**

---

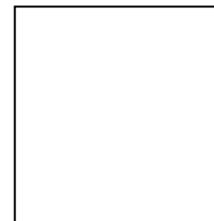
Marina Falcão de Souza Cartaxo

#### ASSENTIMENTO DA MENOR DE IDADE EM PARTICIPAR COMO VOLUNTÁRIA

Eu, \_\_\_\_\_, portadora do documento de Identidade \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo **“Uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes humanas e o efeito desta situação em fêmeas grávidas e em suas proles empregando um modelo experimental murino”**, como voluntária. Fui informada e esclarecida pela pesquisadora sobre a pesquisa, o que vai ser feito, assim como os possíveis riscos e benefícios que podem acontecer com a minha participação. Foi-me garantido que posso desistir de participar a qualquer momento, sem que eu ou meus pais precise pagar nada.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura da menor : \_\_\_\_\_



**Presenciamos a solicitação de assentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite da voluntária em participar.** 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

## ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELAS MENORES DE 18 ANOS

**Universidade Federal de Pernambuco**  
**Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)**  
**Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde**

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA RESPONSÁVEL LEGAL PELA MENOR DE 18 ANOS - Resolução 466/12)

Solicitamos a sua autorização para convidar a sua filha \_\_\_\_\_ {ou menor que está sob sua responsabilidade} para participar, como voluntária, da pesquisa “**Uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes humanas e o efeito desta situação em fêmeas grávidas e em suas proles empregando um modelo experimental murino**”. Esta pesquisa é da responsabilidade da pesquisadora **Marina Falcão de Souza Cartaxo**, pertencente ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco (LIKA/ UFPE) que se localiza no endereço Av. Professor Moraes Regos, S/N, Cidade Universitária, Recife/PE, CEP 50670-901. O telefone da pesquisadora é (81) 2126-8484 (inclusive para ligações a cobrar) e o e-mail marinacartaxo83@gmail.com. Também participam desta pesquisa o pesquisador Dr. Eduardo Isidoro Carneiro Beltrão (Telefone: 2126-8587) e o mesmo está sob a orientação de Dr. Luiz Carlos Alves (Telefone: 2101-2643 e e-mail lcalves@cpqam.fiocruz.br).

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde que a menor faça parte do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Caso não concorde, não haverá penalização nem para o (a) Sr.(a) nem para a voluntária que está sob sua responsabilidade, bem como será possível ao/a Sr. (a) retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

#### INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

➤ **Descrição da pesquisa.** O objetivo desta pesquisa é descrever o uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes, no atual contexto epidemiológico do Brasil, onde está havendo a disseminação de doenças causadas pelos vírus Chikungunya, Dengue e Zika. A coleta de dados das gestantes será realizada através de entrevistas utilizando questionários para se obter informações a respeito do uso ou não de repelentes tópicos pelas mesmas, bem como sobre o tipo de princípio ativo, sua forma de apresentação e o número de exposições diárias a tais compostos. Além disso, serão colhidas informações sobre seu domicílio, ambientes próximos à residência, sobre sua situação socioeconômica, sobre o nível de esclarecimentos relativo às arboviroses fornecidos pelos ACS/ASACE, durante as visitas domiciliares, bem como se a paciente já apresentou arboviroses. Não haverá acompanhamento da gestação das voluntárias no nosso estudo e cada paciente só será entrevistada 1 vez. A partir dos resultados obtidos com as respostas das gestantes humanas, serão estabelecidos os mesmos parâmetros para um posterior estudo experimental com camundongos que mais se aproxime da situação real humana. No estudo animal, as fêmeas grávidas de camundongos serão expostas durante todo o período gestacional até o nascimento de suas proles aos principais tipos de repelentes de uso tópico disponíveis no Brasil (DEET, Icaridina e óleo de citronela) para avaliar a sobrevivência, a existência de alterações comportamentais e a ocorrência de alterações biológicas e histológicas, tanto nas mães como nos seus filhotes.

➤ As pacientes voluntárias deste estudo irão responder uma única vez a um questionário e as entrevistas serão realizadas enquanto estas aguardam pelo atendimento do médico (a) para a consulta e/ou exames pré-natais rotineiros, entre os meses de julho de 2016 a março de 2017, em diversos estabelecimentos de saúde do SUS e da rede privada de saúde.

➤ **Os RISCOS diretos** para o responsável e para a voluntária relacionados a esta pesquisa incluem possíveis desconfortos e sofrimentos psíquicos imediatos uma vez que, os questionamentos poderão trazer à memória a situação de estresse e incerteza vivida no atual cenário epidemiológico do Brasil (possibilidade de infecção pelo vírus Zika). Além disso, as entrevistadas poderão sentir constrangimento ao responder a algumas questões contidas no questionário as quais serão referentes ao seu domicílio, peridomicílio e sobre sua situação socioeconômica. Entretanto, elas poderão se negar a responder a qualquer pergunta sem prejuízos. **As formas de amenizar os riscos**

**será realizar a orientação sobre como evitar picadas por mosquitos vetores e como aplicar os repelentes de forma adequada.**

➤ **Os BENEFÍCIOS diretos e indiretos** para as voluntárias será alertar para os possíveis danos decorrentes das exposições frequentes a altas concentrações de repelentes de uso tópico durante o período gestacional tanto para as grávidas como para seus fetos.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação das voluntárias, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (entrevistas e questionários), ficarão armazenados em pastas de arquivo e no computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora Marina Falcão de Souza Cartaxo e seu orientador Luiz Carlos Alves, no Laboratório de Patologia do LIKA/ UFPE (Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco), no endereço acima informado, pelo período de mínimo de 5 anos.

O (a) senhor (a) não pagará nada e nem receberá nenhum pagamento para ela participar desta pesquisa, pois deve ser de forma voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação dela na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento com transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – Prédio do CCS - 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

---

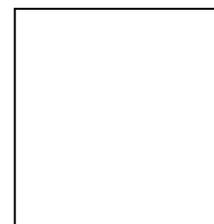
Marina Falcão de Souza Cartaxo

#### **CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PARA A PARTICIPAÇÃO DA VOLUNTÁRIA**

Eu, \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, responsável por \_\_\_\_\_, autorizo a sua participação no estudo **“Uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes humanas e o efeito desta situação em fêmeas grávidas e em suas proles empregando um modelo experimental murino”**, como voluntária. Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação dela. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de seu acompanhamento/ assistência/tratamento) para mim ou para a menor em questão.

Local e data \_\_\_\_\_

Assinatura do (da) responsável: \_\_\_\_\_

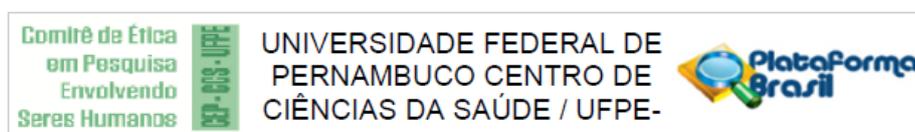


**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.** 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

## ANEXO D – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFPE

O documento a seguir se refere ao parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE para o desenvolvimento do presente estudo. Algumas emendas foram incluídas posteriormente (a inserção da Clínica Mulher Imagem, de outros pesquisadores participantes ao projeto e a realização da abordagem analítico transversal). Todas as emendas também foram aprovadas pelo referido Comitê, mas não estão incluídas neste documento.



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes humanas e o efeito desta situação em fêmeas grávidas e em suas proles empregando um modelo experimental murino

**Pesquisador:** Marina Falcão de Souza Cartaxo

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 55795416.9.0000.5208

**Instituição Proponente:** LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEISO ASAMI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.646.576

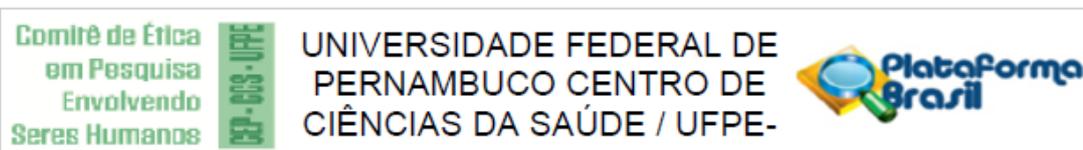
#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde. O projeto a ser desenvolvido no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da UFPE objetiva de descrever o uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes humanas no atual contexto epidemiológico de arboviroses no Brasil e, a partir das informações coletadas de humanos, avaliar o efeito desta situação em fêmeas grávidas e em suas proles empregando um modelo experimental murino com camundongos. Serão realizadas entrevistas no município de Recife. As participantes da pesquisa serão todas as gestantes humanas, com idade a partir de 12 anos, que estejam realizando o acompanhamento pré-natal durante o período de um mês. As entrevistas serão realizadas no Ambulatório da Policlínica e Maternidade Professor Barros Lima, no Ambulatório de Pré-natal e Ginecologia do Hospital das Clínicas/UFPE, ambos pertencentes ao SUS (Sistema Único de Saúde), na Clínica de Ginecologia e Obstetrícia Ginomater e na Unidade de Cardiologia e Medicina Fetal do Real Hospital Português, estes dois últimos pertencentes à rede privada de saúde. O tamanho amostral total do estudo será de 500 grávidas.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-800  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.646.576

Descrever o uso crônico e indiscriminado de repelentes tópicos por gestantes humanas e avaliar o efeito desta situação em fêmeas grávidas e em suas proles empregando um modelo experimental murino.

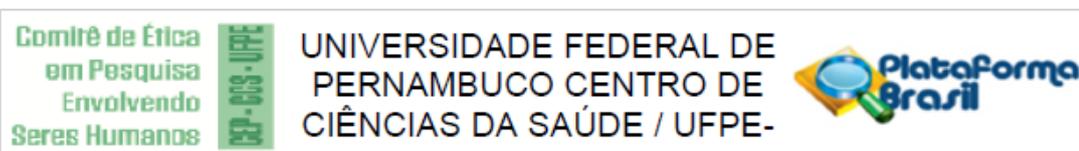
Objetivos específicos

- Realizar um estudo descritivo com gestantes humanas no atual contexto epidemiológico do Brasil, no qual está sendo observado o uso crônico e indiscriminado de repelentes, a fim de se obter informações a respeito da maneira como estas grávidas estão utilizando tais compostos para, então, definir as doses que serão empregadas no modelo experimental com camundongos que mais se aproxime da situação atual;
- Expor fêmeas grávidas de camundongos durante todo o período gestacional até o nascimento de suas proles aos principais tipos de repelentes de uso tópico disponíveis no Brasil (DEET, Icaridina e óleo de citronela), considerando apenas aqueles cuja apresentação comercial seja apenas na forma de spray;
- Avaliar a sobrevivência e a existência de alterações comportamentais; além da ocorrência de alterações biológicas nas fêmeas de camundongos expostas aos 3 tipos de repelentes tópicos e em suas respectivas proles, considerando os parâmetros: peso, comprimento e consumo de alimento;
- Avaliar a ocorrência de alterações histológicas nas fêmeas de camundongos expostas aos 3 tipos de repelentes tópicos e em suas respectivas proles, considerando os seguintes órgãos e tecidos: cérebro, coração, fígado, gônadas, pele, placenta, pulmão, rins e sangue.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos relacionados a esta pesquisa incluem possíveis danos imediatos aos indivíduos entrevistados já que as entrevistas poderão ocasionar sofrimento psíquico às gestantes, uma vez que, os questionamentos poderão trazer à memória delas a situação de estresse e incerteza vivida no atual cenário epidemiológico do Brasil, onde as mesmas poderão ser infectadas pelo vírus Zika a qualquer momento e ocasionar consequentes sequelas em seus fetos. Além disso, as entrevistadas poderão sentir constrangimento ao responder algumas questões contidas no questionário as quais serão referentes ao seu domicílio, peridomicílio e sobre sua situação socioeconômica. Entretanto, elas poderão se negar a responder a qualquer pergunta sem prejuízos. As formas de amenizar os riscos às voluntárias será realizar a orientação sobre como evitar picadas por mosquitos vetores e como aplicar os repelentes tópicos de forma adequada. Os benefícios deste projeto serão descrever como está ocorrendo o uso de repelentes tópicos por

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.646.576

gestantes neste contexto em que está se observando uma intensa procura por tais compostos, além do uso crônico e desregrado ao longo de todo o período gestacional. Na preocupação em se proteger contra as picadas dos mosquitos e uma possível infecção pelo vírus Zika, as gestantes não têm atentado para os danos decorrentes das exposições a altas concentrações de repelentes de uso tópico, tanto para elas como para os fetos, conforme já descritos em alguns trabalhos. Além disso, este trabalho irá avaliar o efeito do uso exacerbado de repelentes, simulando as condições humanas, em camundongos. Assim, o nosso trabalho irá contribuir para alertar à população, principalmente às gestantes, da necessidade de um uso mais regrado dos repelentes, e também apontar possíveis danos através dos testes realizados com o modelo de experimentação animal.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa apresenta uma excelente viabilidade, apresentando hipótese simples e metodologia de fácil execução e bastante clara.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A pesquisadora atendeu as exigências feitas.

**Recomendações:**

Nenhuma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Nenhuma.

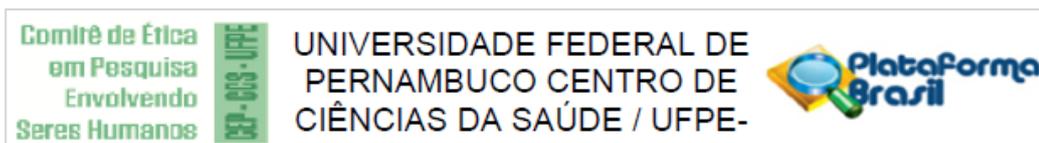
**Considerações Finais a critério do CEP:**

As exigências foram atendidas e o protocolo está APROVADO, sendo liberado para o início da coleta de dados. Informamos que a APROVAÇÃO DEFINITIVA do projeto só será dada após o envio do Relatório Final da pesquisa. O pesquisador deverá fazer o download do modelo de Relatório Final para enviá-lo via "Notificação", pela Plataforma Brasil. Siga as instruções do link "Para enviar Relatório Final", disponível no site do CEP/CCS/UFPE. Após apreciação desse relatório, o CEP emitirá novo Parecer Consubstanciado definitivo pelo sistema Plataforma Brasil.

Informamos, ainda, que o (a) pesquisador (a) deve desenvolver a pesquisa conforme delineada neste protocolo aprovado, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao voluntário participante (item V.3., da Resolução CNS/MS Nº 466/12).

Eventuais modificações nesta pesquisa devem ser solicitadas através de EMENDA ao projeto, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

**Endereço:** Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
**Bairro:** Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600  
**UF:** PE **Município:** RECIFE  
**Telefone:** (81)2126-8588 **E-mail:** cepocs@ufpe.br



Continuação do Parecer: 1.646.576

Para projetos com mais de um ano de execução, é obrigatório que o pesquisador responsável pelo Protocolo de Pesquisa apresente a este Comitê de Ética relatórios parciais das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (item X.1.3.b., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). O CEP/CCS/UFPE deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (item V.5., da Resolução CNS/MS Nº 466/12). É papel do/a pesquisador/a assegurar todas as medidas imediatas e adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e ainda, enviar notificação à ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, junto com seu posicionamento.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_699551.pdf	13/07/2016 11:22:45		Aceito
Outros	CartaResposta.docx	13/07/2016 11:20:47	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP.docx	13/07/2016 11:14:40	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEpais.docx	12/07/2016 15:13:04	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	12/07/2016 15:12:44	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.docx	12/07/2016 15:12:29	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	05/05/2016 11:24:36	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	AnuenciaHC.pdf	28/04/2016 13:30:32	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	TermoMarinaCartaxo.pdf	27/04/2016 10:36:25	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	CLSchettini.pdf	26/04/2016 23:02:12	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS  
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-800  
 UF: PE Município: RECIFE  
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cepocs@ufpe.br

<b>Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Serres Humanos</b>		<b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE / UFPE-</b>	
--	---	---	---

Continuação do Parecer: 1.646.576

Outros	CLSantos.pdf	26/04/2016 23:01:45	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	CLMattos.pdf	26/04/2016 23:01:27	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	CLLimaFilho.pdf	26/04/2016 23:00:54	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	CLCartaxo.pdf	26/04/2016 23:00:30	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	CLBeltrao.pdf	26/04/2016 23:00:08	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	CLAlves.pdf	26/04/2016 22:59:13	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	AnuenciaPortugues.pdf	25/04/2016 16:41:12	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	AnuenciaBarrosLima.jpg	25/04/2016 16:40:27	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito
Outros	AnuenciaGinomater.jpg	25/04/2016 16:39:54	Marina Falcão de Souza Cartaxo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RECIFE, 25 de Julho de 2016

---

Assinado por:  
**LUCIANO TAVARES MONTENEGRO**  
(Coordenador)

<b>Endereço:</b> Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do CCS	
<b>Bairro:</b> Cidade Universitária	<b>CEP:</b> 50.740-800
<b>UF:</b> PE	<b>Município:</b> RECIFE
<b>Telefone:</b> (81)2126-8588	<b>E-mail:</b> cepcos@ufpe.br