

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Desenvolvimento de um *spray* repelente de insetos de uso têxtil contendo
nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina**

Joana Casanova Forgearini

Porto Alegre, março de 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Desenvolvimento de um *spray* repelente de insetos de uso têxtil contendo
nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina**

Dissertação apresentada por **Joana Casanova
Forgearini** para obtenção do GRAU DE MESTRE
em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sílvia Stanisçuaski Guterres

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 11.03.2014 pela banca Examinadora constituída por:

Profº. Dr. Elder Teixeira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profª. Dr. Elenara Lemos Sena

Universidade Federal de Santa Catarina

Profª. Dr. Valquíria Link Bassani

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Forgearini, Joana Casanova
Desenvolvimento de um spray repelente de insetos de uso têxtil contendo nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina / Joana Casanova Forgearini. -- 2014.
94 f.

Orientadora: Silvia Stanisçuaski Guterres.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. Nanotecnologia. 2. Repelente. 3. Permetrina.
I. Guterres, Silvia Stanisçuaski, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório 405 da Faculdade de Farmácia na
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, na cidade de Porto Alegre.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente aos meus pais que me educaram da melhor maneira possível, sempre transmitindo um amor incondicional e me incentivando a buscar meus objetivos. A vocês, exemplos da minha vida, um sincero muito obrigado por me apoiarem em todas as minhas escolhas e me incentivarem a ser uma pessoa cada vez melhor.

À minha irmã, Betina, por estar sempre disposta a me ajudar e por ser uma companheira sempre presente nos momentos mais importantes da minha vida, mesmo estando morando a alguns quilômetros de distância. Ao meu noivo, Henrique, por estar sempre ao meu lado, me apoiando e me incentivando com todo o carinho e paciência do mundo.

Quero fazer um agradecimento especial à minha orientadora Dr^a Sílvia Guterres, por acreditar em mim e me deixar fazer parte do seu grupo de pesquisa, e por todos os ensinamentos que foram transmitidos durante o mestrado. Agradeço também aos professores Dr^a Adriana Pohlmann e Dr Ruy Beck pelos ensinamentos transmitidos.

Aos meus colegas do laboratório 405 e do K204, que sempre estavam dispostos a ajudar e a transmitir conhecimentos, tornando essa etapa muito mais produtiva e satisfatória.

Às minhas amigas, Gabriela, Ana Carolina, Carolina e Graziella pelo apoio, companheirismo e amizade.

A todas as pessoas que, durante esses dois anos, passaram pela minha vida e, de alguma forma, contribuíram para minha formação.

E por fim, agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a todas as instituições de fomento (CNPq, FAPERGS e CAPES) que me deram apoio financeiro durante o mestrado.

Resumo

As doenças vetorizadas por insetos estão entre as mais destrutivas do mundo. O uso de repelentes pode reduzir significativamente a incidência dessas doenças. Atualmente, existem no mercado os repelentes tópicos, alguns repelentes para roupas e roupas pré-tratadas com repelentes. A permetrina é o repelente mais utilizado para aplicação em tecidos devido a sua capacidade de repelir e matar os insetos. As nanocápsulas demonstram ser uma alternativa promissora para o desenvolvimento de produtos com uma boa eficácia e longa duração da ação. No presente estudo, nanocápsulas de núcleo lipídico (LNC) contendo permetrina foram produzidas a fim de desenvolver um *spray* repelente de insetos para aplicação em tecidos. As suspensões apresentaram diâmetro médio de 201 ± 4 nm e distribuição monomodal, concentração de permetrina de $4,6 \pm 0,1$ mg/mL e potencial zeta de $-16,7 \pm 5$ mV. A formulação LNC, um produto comercial contendo permetrina e uma solução hidroalcoólica contendo permetrina, todas com uma concentração de ativo de 5 mg/mL, foram aspergidas em tecido de algodão e de poliéster. Após sucessivas lavagens dos tecidos (de acordo com protocolo padronizado) pode-se observar que os tecidos tratados com as LNC retiveram a permetrina em quantidade superior às observadas para as demais formulações. O algodão tratado com as LNC, após 20 lavagens, apresentou uma concentração de 566 ± 27 mg/m² do repelente, enquanto o tecido tratado com a solução hidroalcoólica e com o produto comercial, apresentaram concentração do ativo de 340 ± 7 mg/m² e 224 ± 74 mg/m² respectivamente. Quando os testes foram realizados utilizando o poliéster, essa fibra demonstrou ser menos adesiva em relação ao algodão, resultando em uma concentração final de ativo (após 20 lavagens) de 81 ± 10 mg/m² para as LNC, 94 ± 8 mg/m² para a solução contendo permetrina e 22 ± 3 mg/m² para o produto comercial. Após submeter o tecido de algodão previamente aspergido com as formulações à temperatura de 200°C, a LNC também demonstrou maior aderência frente as demais formulações, apresentando concentração de permetrina, após 5 lavagens, de 407 ± 67 mg/m² para as LNC, 236 ± 72 mg/m² para a solução hidroalcoólica e 158 ± 62 mg/m² para o produto comercial. Fotomicrografias do algodão, indicaram presença de partículas na fibra após impregnação de todas as formulações. Esses resultados demonstram que o *spray* repelente contendo nanocápsulas de núcleo lipídico com permetrina, desenvolvido nesse estudo é uma alternativa promissora e inovadora na proteção individual contra os insetos, quando impregnadas em tecidos, preferencialmente em fibras a base de algodão.

Palavras-chave: Repelente de insetos, nanocápsulas, tecidos, impregnação, lavagens.

Abstract

Development of an insect repellent spray for textile use containing permethrin-loaded nanocapsules

Some of the destructive diseases in the world are transmitted to humans by insects. The use of repellents can significantly reduce the incidence of diseases caused by these vectors. Currently, there are already in the market topical repellents, some repellents for clothes, and clothes pretreated with repellents. Permethrin is the most used repellent to apply in fabrics, because it has the ability to repel and kill insects. Nanocapsules seem to be promising for developing products with good effectiveness and long action duration. In this study, we prepare and characterize permethrin-loaded lipid core nanocapsules (LNC) in order to produce an insect repellent spray formulation for clothes. The suspensions prepared had a mean diameter of 201 ± 4 nm with a monomodal distribution, a permethrin content of around $4,6 \pm 0,1$ mg/mL and zeta potential of $-16,7 \pm 4$ mV. These values are stable after 30 days of storage at room temperature. After spraying the suspension, the commercial product and the hydroalcoholic solution of free permethrin 5%, in cotton and polyester, followed by successive washes of the fabric, results showed that the fabrics treated with LNC are more resistant than other solutions in terms of permethrin content. Cotton treated with LNC, after twenty washes presented a concentration of 566 ± 27 mg/m² of active impregnated the hydroalcoholic solution presented a concentration of 340 ± 7 mg/m² and the commercial product presented a concentration of 224 ± 74 mg/m². When the test was performed using polyester, after the washes the polyester was less adhesive in relation to cotton, resulting in a final concentration of active (after 20 washes) 81 ± 10 mg/m² for LNC suspension, 94 ± 8 mg/m² for hydroalcoholic solution and 22 ± 3 mg/m² for a commercial product. After impregnating cotton with formulations at a temperature of 200°C, the suspension developed also demonstrated greater adherence across the other formulations showed a concentration of permethrin, after 5 washes, of 407 ± 67 mg/m² for LNC, 236 ± 72 mg/m² for hydroalcoholic solution and 158 ± 62 mg/m² the commercial product. Photomicrographs of cotton indicated the presence of particles in the fiber after impregnation of all formulations. These results showed that the repellent spray composed of permethrin-loaded lipid core nanocapsules developed in this work seems to be a promising and innovative product for the individual protection against insects, useful for impregnation on cotton garments.

Keywords: Insect repellent, nanocapsules, fabrics, impregnated, washes.

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura química da permetrina.

Figura 2. Tamanho das partículas da suspensão de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina.

Figura 3. Distribuição do tamanho das partículas da suspensão pela técnica de rastreamento de nanopartículas.

Figura 4. Diâmetro das partículas analisado ao longo de 30 dias.

Figura 5. Ensaio de presença de nanocristais na suspensão de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina.

Figura 6. Impregnação das suspensões de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina nos tecidos.

Figura 7. Teores de permetrina nos tecidos após impregnação.

Figura 8. Fotomicrografia da fibra do algodão.

Figura 9. Fotomicrografia da fibra do algodão impregnado com as formulações (LNC, solução hidroalcoólica e formulação comercial).

Figura 10. Teor de permetrina no poliéster após impregnação das formulações (LNC, solução hidroalcoólica e formulação comercial) seguida de 1, 5, 10, 15 e 20 lavagens.

Figura 11. Teor de permetrina no algodão após impregnação das (LNC, solução hidroalcoólica e formulação comercial) seguida de 1, 5, 10, 15 e 20 lavagens.

Figura 12. Fotomicrografia da fibra do algodão após 5 lavagens.

Figura 13. Fotomicrografia da fibra do algodão impregnada com as formulações(LNC, solução hidroalcoólica e formulação comercial), seguida de 5 lavagens.

Figura 14. Comparação da concentração de permetrina remanescente nos tecidos após impregnação da suspensão e da formulação comercial, seguida de 1, 5, 10, 15 e 20 lavagens.

Figura 15. Teores de permetrina no algodão antes e após aplicação de temperatura, seguida de 5 lavagens.

Figura 16. Fotomicrografia da fibra do algodão com e sem as formulações (LNC, solução hidroalcoólica e formulação comercial), após aplicação de temperatura.

Figura 17. Fotomicrografia da fibra do algodão com e sem a suspensão de nanocápsulas, após aplicação de temperatura.

Figura 18. Diâmetro de partícula da suspensão de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina, extraídas do algodão antes e após aplicação de temperatura.

Figura 19. Curva de calibração da permetrina.

Figura 20. Cromatogramas: ensaio de especificidade.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Composição da suspensão de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina.

Tabela 2. Caracterização físico-química das suspensões de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina.

Tabela 3. Estabilidade das suspensões de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina.

Tabela 4. Teor de permetrina nas suspensões quantificado ao longo de trinta dias.

Tabela 5. Diâmetro de partícula da suspensão de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina, extraídas do algodão antes e após aplicação de temperatura.

Tabela 6. Parâmetros HPLC.

Sumário

1. Introdução	1
2. Objetivo	5
2.1. Objetivos específicos	5
3. Revisão de literatura	7
3.1. Repelente de insetos.....	7
3.2. Repelentes tópicos.....	9
3.3. Impregnação de repelentes em tecidos	11
3.3.1. Permetrina	13
3.4. Sistema de liberação de fármacos	17
3.4.1. Nanocápsulas de núcleo lipídico	22
4. Materiais e métodos	27
4.1. Materiais.....	27
4.2. Aparelhos e equipamentos.....	27
4.3. Preparação das suspensões de nanocápsulas de núcleo lipídico	29
4.4. Caracterização físico-química das suspensões de nanocápsulas de núcleo lipídico.....	30
4.4.1. Distribuição do diâmetro de partícula e índice de polidispersão da formulação	30
4.4.2. Tamanho de partícula e distribuição granulométrica das LNC	30
4.4.3. Determinação do diâmetro por rastreamento de nanopartículas	31
4.4.4. Potencial zeta das partículas	31
4.4.5. pH das suspensões de nanocápsulas de núcleo lipídico.....	31
4.4.6. Teor de permetrina nas nanocápsulas de núcleo lipídico.....	31
4.4.7. Eficiência de encapsulação das nanocápsulas de núcleo lipídico	32
4.4.8. Estabilidade das suspensões de nanocápsulas	32
4.4.9. Determinação da presença de cristais de permetrina nas suspensões de nanocápsulas de núcleo lipídico	32
4.5. Determinação do teor da formulação comercial contendo permetrina	33

4.6.	Determinação da densidade das formulações estudadas.....	33
4.7.	Impregnação dos tecidos com as nanopartículas	33
4.8.	Caracterização dos tecidos após impregnação.....	34
4.8.1	Determinação do teor de permetrina após impregnação.....	34
4.8.2.	Lavagem dos tecidos.....	34
4.8.3.	Aplicação de temperatura no algodão após impregnação.....	34
4.8.4.	Análise morfológica do algodão.....	35
4.9.	Análise estatística	35
4.10.	Gerenciamento de resíduos	35
5.	Resultados e discussão	37
5.1.	Caracterização físico-química das nanocápsulas de núcleo lipídico.....	37
5.1.1.	Eficiência de encapsulação da permetrina nas nanocápsulas	41
5.1.2.	Determinação da presença de nanocristais de permetrina na formulação	42
5.2.	Determinação do teor de permetrina na formulação comercial.....	44
5.3.	Determinação da densidade das formulações estudadas.....	44
5.4.	Impregnação das nanopartículas nos tecidos	45
5.5.	Caracterização dos tecidos após impregnação.....	46
5.6.	Permanência da permetrina nos tecidos após lavagens	50
5.7.	Caracterização do algodão após aplicação de temperatura	58
6.	Conclusões	67
7.	Referências bibliográficas	69
8.	Anexos.....	77

1. Introdução

Algumas das doenças mais destrutivas do mundo são transmitidas para o homem por vetores, como carrapatos, mosquitos e pulgas (CDC, 2011), sendo que uma única picada é suficiente para a transmissão dessas enfermidades (MARK e FRADIN, 2009). Essas doenças atingem cerca de 700 milhões de pessoas ao ano, com maior incidência em países tropicais e subtropicais, onde os vetores possuem maior facilidade de proliferação (WHO, 2010). Dentre as doenças vetorizadas por insetos, estão a dengue, malária, febre amarela, entre outras (COMMITTEE, 2005; MARK e FRADIN, 2009; CDC, 2011). Uma medida bastante empregada para diminuir a incidência de doenças causadas por vetores é a utilização de repelentes que agem como uma barreira química contra os insetos (COMMITTEE, 2005).

Os repelentes existem há vários anos no mercado, sendo boa alternativa para pessoas que estão em ambientes de risco, pois são facilmente transportáveis e podem ser aplicados tanto na pele como nas roupas, apresentando uma longa duração da ação (WHO, 2001b). No entanto, os repelentes tópicos não são indicados para crianças menores de 6 meses sendo que, a impregnação de inseticidas em mosquiteiros para a proteção tanto de crianças como de adultos, tem se tornado um importante tópico de estudo (WHO, 2010; GUTIERRES et al., 2011). Estudos também demonstram que tendas tratadas com inseticidas são alternativas duradouras, seguras e eficazes contra vetores (COMMITTEE, 2005).

A impregnação de repelentes, como a permetrina, em tecidos tem se mostrado um avanço na proteção individual de pessoas expostas aos vetores (APPEL et al., 2008; GUTIERRES et al., 2011). Algumas peças de vestuário, como roupas, bonés, sapatos e equipamentos de *camping* podem ser pré-tratados com permetrina para proteção contra os insetos (GUTIERRES, 2011). A permetrina é um inseticida da classe dos piretróides sintéticos (PUNAREEWATTANA et al. 2001), apresentando também ação acaricida e repelente (GUTIERRES, 2011). É um derivado de piretrinas naturais

extraídas da planta *Chrysanthemim cinerariifolium* e possui boa estabilidade (ASILLIAN et al., 2002).

A eficácia e o tempo de duração da proteção do repelente variam de acordo com o produto utilizado e a espécie do mosquito. Em termos gerais, quando se tem uma alta concentração do ativo, a proteção torna-se mais prolongada. Alguns produtos, como formulações microencapsuladas, tem a capacidade de produzir uma liberação sustentada da substância, promovendo um longo tempo de proteção do indivíduo contra os vetores (GUTIERRES et al., 2011). Atualmente, já estão descritos na literatura alguns estudos focando na encapsulação de substâncias inseticidas e repelentes e na utilização de polímeros como agentes de adesão, com o objetivo de melhorar a eficácia e tempo de duração do ativo (SALAMANCA-BUENTELLO et al., 2005; FAULDE et al., 2006; NUCHUCHUA et al., 2009; ANJALI et al., 2010; RAJAKUMAR et al., 2011; ASSUMPÇÃO, 2012).

A nanotecnologia estuda partículas carreadoras de ativos de tamanho menor que 1 μ m e com propriedades químicas e físico-químicas, específicas (SCHAFFER, 2005). Essa ciência abrange diversas áreas como a de produtos eletrônicos, materiais cirúrgicos, indústria farmacêutica e têxtil (SIS, 2012). As nanopartículas poliméricas são sintetizadas com a utilização de polímeros em sua composição, as quais podem ser preparadas por polimerização *in situ* ou precipitação de polímero pré-formado, podendo dar origem tanto a nanoesferas quanto a nanocápsulas (JÄGER, et al., 2007), sendo que os principais polímeros utilizados na síntese dessas nanopartículas são os poliésteres biodegradáveis (MORA-HUERTAS, 2010).

Existem diversos tipos de nanopartículas poliméricas, dentre elas, as nanocápsulas de núcleo lipídico (LNC), desenvolvidas por nosso grupo de pesquisa. Essas estruturas são nanocarreadores vesiculares que contém óleo em seu interior, cercado por uma parede polimérica (VENTURINI et al., 2011). As nanocápsulas de núcleo lipídico, especificamente, formam estruturas nanométricas que possuem em seu núcleo uma mistura de dois óleos, o monoestearato de sorbitano e um triglicerídeo de

cadeia média. Essas partículas possuem uma organização em nível molecular, onde o polímero encontra-se na interface entre o óleo e a água, formando uma espécie de parede (JÄGER et al., 2007). Elas formam vesículas que possuem a capacidade de encapsular quantidades maiores de substâncias lipofílicas comparadas as nanocápsulas formuladas com somente um óleo como núcleo (VENTURINI et al., 2011).

Dentre as diversas áreas que abrangem a nanotecnologia, a indústria têxtil, em particular, tem mostrado um grande interesse na aplicação dessa tecnologia, sendo que já são produzidos tecidos impermeáveis, que não amassam e com propriedades bactericida, fungicida e inseticida, entre outros (SIS, 2012). Entretanto, ainda há muito a se pesquisar e produzir na área de vestuário.

Diante do acima exposto, o estudo de nanopartículas poliméricas carreadoras de ativos, para impregnação em peças de vestuário, torna-se um assunto de grande interesse para pesquisa. Sendo assim, o presente trabalho de dissertação visa o desenvolvimento de uma suspensão de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina para produção de um *spray* repelente de insetos de longa duração, para aplicação em tecidos, tornando este produto uma alternativa bastante prática para a proteção individual contra artrópodes. O racional da proposta é a obtenção nanopartículas que possuam uma distribuição homogênea e características físico-químicas adequadas para sistemas nanométricos, bem como uma alta adesão do ativo ao tecido após diversas lavagens.

2. Objetivo

Preparar e caracterizar nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina para obtenção de um repelente de insetos para tecidos e incorporar a formulação em diferentes tipos de tecidos para a determinação da permanência do repelente após lavagem das fibras.

2.1. Objetivos específicos

- Preparar nanocápsulas de núcleo lipídico contendo permetrina através do método de deposição interfacial de polímero pré-formado;
- Caracterizar a formulação determinando o diâmetro das partículas, polidispersão, potencial zeta, pH e teor de permetrina;
- Realizar testes para verificar eficiência de encapsulação das nanocápsulas e possível presença de cristais de permetrina suspensos na formulação;
- Impregnar diferentes tipos de tecidos (algodão e poliéster) com o *spray* contendo a suspensão de nanocápsulas;
- Realizar análise morfológica das nanopartículas impregnadas no algodão por microscopia eletrônica de varredura;
- Avaliar a permanência da permetrina no algodão e no poliéster após impregnação das formulações;
- Realizar comparação da adesão do *spray* contendo nanocápsulas de permetrina frente a uma solução hidroalcolica de permetrina livre e um produto comercial, também impregnados nos tecidos.

3. Revisão de literatura

3.1. Repelente de insetos

Uma única picada de inseto pode ser suficiente para a transmissão de diversas enfermidades (MARK e FRADIN, 2009). Sendo que estas acometem cerca de 700 milhões de pessoas a cada ano, tendo sua maior incidência de casos em países tropicais e subtropicais, onde os vetores possuem maior facilidade de proliferação (FRADIN e DAY, 2002; WHO, 2010). Além disso, uma única picada é capaz de causar desde um simples desconforto, severas alergias até a morte por malária ou dengue (MOORE et al., 2012). As picadas também podem causar efeitos locais, tais como, irritações e infecção secundárias, dor, pápulas, vesículas, estrófilos, prurido, entre outros (STEFANI et al., 2009).

Alguns fatores intrínsecos do organismo também estão envolvidos nesse processo, podendo aumentar a predisposição a picadas de insetos. São eles: presença de eczema, idade, sexo (sendo que o sexo masculino possui mais predisposição a picadas), utilização de roupas escuras, calor, umidade e também alguns odores como perfumes, suor, ácido lático e CO₂ que são exalados pela pele (BROWN & HEBERT, 1997; STEFANI et al., 2009).

Sendo assim, vetores são organismos que exercem importante função na transmissão de patógenos para o homem (WHO, 2001a). Dentre as doenças vetorizadas por insetos, podemos citar dengue, malária, febre amarela, entre outras (BROWN & HEBERT, 1997; COMMITTEE, 2005; MARK e FRADIN, 2009; CDC, 2011, MOORE et al., 2012). Felizmente, para alguns casos de injúrias causadas por insetos existe tratamento, no entanto, muitas vezes, eles não são totalmente eficazes. Dentre as medidas que podem diminuir significativamente a incidência de doenças causadas por vetores estão a utilização de roupas apropriadas e repelentes que agem como uma barreira química contra os insetos (THAVARA et al., 2001; FRADIN e DAY, 2002; COMMITTEE, 2005). Outro método de prevenção às doenças transmitidas por vetores é a utilização de medicamentos profiláticos e vacinas, sendo estas recomendadas

principalmente para turistas que viajam para lugares de risco (CCDR, 2005 MOORE et al., 2012). Entretanto, essa alternativa é eficaz apenas para uma minoria de doenças vetorizadas por insetos e não sendo totalmente eficaz (CCDR, 2005). Desse modo, medidas de prevenção às picadas de insetos são importantes para evitar a difusão dessas doenças (FRADIN & DAY, 2002; KATZ, et al., 2008).

Em casos como os de viajantes que realizam turismo ecológico, pessoas que trabalham ao ar livre e militares, o risco de ser infectado por vetores é grande. Nesse contexto, a proteção pessoal torna-se muito importante (WHO, 2001a; APPEL et al., 2008). Os repelentes existem há vários anos no mercado, sendo boa alternativa para pessoas que estão em ambientes de risco, pois são facilmente transportáveis e podem ser aplicados tanto na pele como nas roupas, apresentando uma longa duração da ação (WHO, 2001b). No entanto, os repelentes de uso tópico são contra-indicados para crianças menores de 6 meses sendo que, a impregnação de inseticidas em mosquiteiros para a proteção tanto de crianças como de adultos, tem se tornado um importante tema de estudo (WHO, 2010; GUTIERRES et al., 2011). Estudos também demonstram que tendas tratadas com inseticidas são alternativas duradouras, seguras e eficazes contra picadas de insetos (COMMITTEE, 2005). Segundo FHP (2006), peças de vestuário impregnadas com permetrina são seguras para utilização em gestantes, sendo também indicadas para aplicação em vestimentas de crianças com o objetivo de prevenir doenças causadas por artrópodes.

Existe no mercado uma grande quantidade de repelentes químicos e naturais, também denominados sintéticos e derivados de plantas. Os repelentes sintéticos tendem a ser mais efetivos do que os naturais, que geralmente requerem reaplicação frequente por possuírem um menor tempo de duração e um alto grau de volatilização (MOORE et al., 2012). Os repelentes naturais são classificados como substâncias com um leve odor, que tem a capacidade de repelir os insetos, quando aplicados sobre a pele, evitando as picadas (CAMARGO, 2008). Os repelentes químicos, por sua vez, são classificados como substâncias mais eficazes e duradouras (MOORE et al., 2012), e que não possuem odor muito pronunciado. A eficácia e tempo de duração da proteção

do repelente variam de acordo com o produto utilizado e a espécie do mosquito. Em termos gerais, uma alta concentração do ativo produz uma proteção prolongada. Alguns produtos, como formulações microencapsuladas, tem a capacidade de produzir uma liberação sustentada do ativo, promovendo um longo tempo de proteção (GUTIERRES et al., 2011).

Há vários anos, pesquisas estão sendo realizadas com o objetivo de encontrar o repelente ideal, que possua características como, tempo prolongado de ação, eficácia frente a diversas espécies de artrópodes, volatilidade suficiente para manter a concentração no ar próximo à pele, não permitindo que a substância se dissipe em pouco tempo, possuir odor agradável e/ou ser inodoro, não causar danos às roupas e não ser irritante a pele, mucosas ou apresentar toxicidade sistêmica (BROWN & HEBERT, 1997). Até o momento, no entanto, esse objetivo não foi alcançado. Cabe ainda salientar que o uso excessivo desses produtos e sem orientação, principalmente aqueles em forma de aerossol, pode causar diversos danos à saúde em casos de intoxicação. Dentre os sintomas de intoxicação, podemos citar confusão mental, ataxia, insônia, urticária, tremores, hipotensão e até coma (CAMARGO, 2008). Diante disso, estudos que visam melhorar as características dos repelentes, como segurança e eficácia, são assuntos de grande interesse para a sociedade científica.

3.2. Repelentes tópicos

Os repelentes tópicos são uma das maneiras mais eficazes e cômodas de se prevenir as picadas. Em alguns casos, o uso de repelentes tópicos torna-se a única alternativa contra os insetos (FRADIN & DAY, 2002; OLIVEIRA, 2008). Esses produtos estão presentes no mercado nas formas de *spray*, creme, loção, *roll on*, bastão, protetor solar, entre outros (MOORE et al., 2012). No entanto, é importante ressaltar que para o repelente tópico ser considerado eficaz, deve-se estar atento a alguns parâmetros como frequência e uniformidade de aplicação, grau de volatilidade do ativo da substância, absorção pela pele, lavagem da substância pelo suor, espécie do inseto tentando picar e atração inerente do usuário (OLIVEIRA, 2008).

Atualmente existe uma vasta quantidade de substâncias ativas repelentes, no mercado (CCDR, 2005). Os ativos de maior utilização nas formulações tópicas são o DEET (N,N-dietil-3-metilbenzamida) e o óleo de citronela (BROWN & HEBERT, 1997), sendo o primeiro, o mais utilizado nas últimas décadas por possuir boa eficácia e proteção contra picadas, mosquitos e outros artrópodes (KATZ et al., 2008), podendo ser empregado em formulações tópicas e também impregnado em tecidos. Segundo o Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC, 2011), o DEET, a picaridina, o óleo de capim limão e IR3535, são substâncias capazes de promover uma ação bastante duradoura. O DEET e a picaridina são considerados repelentes convencionais e o óleo de limão e IR3535, classificados com repelentes biopesticidas por serem derivados naturais.

Dentre os repelentes empregados em formulações de uso tópico, o DEET possui vasta utilização e tem a capacidade de promover uma ação bastante duradoura em comparação a outras substâncias repelentes. Seu tempo de ação é diretamente proporcional à quantidade da substância adicionada à formulação, sendo que a maioria das formulações comerciais que contém DEET possui uma quantidade de cerca de 40% ou menos, do ativo. Quantidades mais altas do ativo são recomendadas somente quando há exposição a um grande número de vetores e alto risco de transmissão de doenças por artrópodes (FRADIN & DAY, 2002). No entanto, cabe lembrar que o risco de ocorrência de efeitos colaterais com a utilização do DEET é leve, somente quando este é usado em baixas quantidades (BROWN e HEBERT, 1997). Além disso, essa substância também tem a capacidade de causar danos a tecidos sintéticos e provocar a fusão de plásticos, podendo danificar óculos, pulseiras e relógios que entrem em contato com o produto (TRONGTOKIT et al., 2005).

Efeitos adversos como o aparecimento de pruridos, urticárias e dermatites de contato, principalmente quando em contato com olhos e boca, podem ocorrer com o uso de DEET (CAMARGO, 2008). Entretanto, ele continua sendo considerado o “padrão-ouro” na utilização de produtos tópicos, sendo interessante citar que ele pode ser removido da pele através da transpiração ou pela chuva, podendo o mesmo perder

drasticamente a sua eficácia (FRADIN & DAY, 2002). Alguns protetores solares também podem conter repelentes em sua formulação e, apesar de parecerem uma alternativa bastante conveniente, há algumas preocupações quanto a instruções de uso, requisitos de rotulagem, eficácia e segurança desses produtos (HEXCEL, et al., 2008). O DEET, por exemplo, não pode ser aplicado na mesma frequência de um protetor solar, pois, enquanto o DEET deve ser utilizado com moderação e apenas quando necessário, o protetor solar tem como indicação, o uso frequente e liberadamente (CCDR, 2005).

Na classe dos repelentes naturais estão os óleos essenciais de citronela, cedro, eucalipto, hortelã, erva cidreira e gerânio (FRADIN & DAY, 2002). Essa classe tem sido bastante estudada como uma alternativa ao uso dos repelentes químicos, com o objetivo de evitar os efeitos tóxicos causados por essas substâncias (GILLIJ et al., 2008). Entretanto, os produtos de origem natural, como o óleo de citronela, possuem uma evaporação rápida sendo que uma concentração de 100% de citronela evapora-se em 10 minutos e também pode causar reações alérgicas em 2% de seus usuários (CAMARGO, 2008).

Atualmente, estudos têm demonstrado que repelentes, principalmente os naturais, quando microencapsulados, tem a capacidade de aumentar o tempo de duração do produto, promovendo uma maior proteção (GUTIERRES et al., 2011). Os diferentes veículos empregados nas formulações e as características das mesmas também podem influenciar na ação do repelente (KATZ et al., 2008). Diante disso, o estudo de formulações repelentes com características diferenciadas, pode auxiliar no aumento da eficácia desses ativos.

3.3. Impregnação de repelente em tecidos

Um dos fatores mais importantes na impregnação de substâncias em tecidos é o tipo de fibra utilizada. É sabido que o material utilizado para a confecção de mosquiteiros possui características diferentes do material de roupas e tendas e isso reflete diretamente na quantidade de repelente absorvido pela fibra (MUSTAPHA et al.,

2008). A propriedade da fibra que constitui o tecido, por exemplo, o caráter hidrofílico, como o algodão, ou hidrofóbico, como o poliéster, afeta diretamente na adsorção de substâncias (ALCÂNTARA, 1996).

Repelentes piretróides, como a permetrina são bastante utilizados para a impregnação em tecidos, tornando este, um método importante para a proteção pessoal contra diversos tipos de vetores. As roupas confeccionadas com tecidos tratados com esse repelente, quando usadas de maneira correta, não apresentam riscos para a saúde. Mosquiteiros confeccionados com tecidos contendo repelente tornam-se mais eficazes no combate às picadas em relação aqueles que não possuem essas substâncias (MOORE et al., 2012). Sendo assim, a permetrina quando aplicada adequadamente nos tecidos, oferece um amplo espectro de ação, garantindo proteção contra mais de sessenta doenças causadas por vetores (FHP, 2006).

Roupas, mosquiteiros, calçados, bonés, equipamentos de *camping*, entre outros, tratados com repelentes piretróides, são produtos já registrados pela agência de proteção ambiental dos Estados Unidos (EPA) para utilização na proteção individual (GUTIERRES et al., 2011). Alguns estudos que testaram mosquiteiros impregnados com repelente já demonstraram diminuição da mortalidade por malária (COLLINS & PASKEWITZ, 1995; LENGELER & SMITH, 1997).

Sendo assim, a impregnação de repelentes em tecidos tem se tornado um avanço na proteção individual de pessoas expostas aos vetores (APPEL et al., 2008; GUTIERRES et al., 2011). No caso do DEET um estudo realizado utilizando esse repelente e o óleo de Neem impregnado no tecido, avaliou a atividade repelente em três espécies de insetos para cada repelente (*Culex pipiens pallens*, *Aedes aegypti* e *Ochlerotatus togoi*). Como conclusão do estudo, tem-se que o tecido impregnado com DEET apresentou uma repelência maior para as espécies *Culex pipiens pallense* e *Aedes aegypti*, enquanto o óleo mostrou-se menos eficaz frente a todas as espécies estudadas (LEE et al., 2004). Cabe ressaltar que o DEET impregnado no tecido não

possui capacidade de adesão a fibras, sendo que com apenas uma lavagem o produto é eliminado do tecido, perdendo sua eficácia (GUTIERRES et al., 2011).

Atualmente, também já se encontram disponíveis no mercado mundial alguns repelentes na forma de *spray* que podem ser aplicados sobre qualquer peça de vestuário, com o intuito de repelir os mosquitos, é o caso do repelente para roupas Exposis[®], que é comercializado no Brasil e tem como substância ativa a icaridina. No mercado internacional, existem outros tipos de repelentes para roupas como o Bug Proof[®] *clothing treatment*, o Sawyer Premium[®] *insect repellent clothing* e Repel Permanone[®] *clothing and gear repellent*, entre outros. Esses produtos não estão disponíveis para venda no Brasil e contém a substância permetrina como princípio ativo e segundo informações do fabricante, a ação do repelente é sustentada até cerca de seis lavagens do tecido.

Com o objetivo de aumentar a permanência dessas substâncias nos tecidos, mesmo após sucessivas lavagens, torna-se importante o desenvolvimento de formulações que possuam características específicas de adesão do ativo repelente ao fio do tecido.

3.3.1. Permetrina

A permetrina [(3-phenoxyphenyl)methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropane carboxylate] (Figura 1), foi registrada pela primeira vez em 1979 como sendo um piretróide sintético, inseticida, não sistêmico e de amplo espectro, para aplicação em tecidos (WHO, 1984; EPA, 2007). Com este tipo de uso, é uma substância química não tóxica para humanos com propriedades repelente e inseticida e capaz de causar o efeito *knockdown* nos insetos (VAUGHN e MESHNICK, 2011). Deriva de piretrinas naturais, como as presentes nas flores do crisântemo, (*Chrysanthemum cinerariifolium*) que sofre modificação estrutural para dar origem a esse composto (FRADIN, 1998; BEYOND, 2004). É utilizada em humanos, animais e na agricultura para controlar mosquitos, carrapatos, cupins, formigas, moscas, entre

outros, sendo praticamente não tóxica para mamíferos, pois apresenta metabolização rápida (WHO, 1984). Quando aplicada sobre a pele, sofre inativação de ligações ésteres por hidrólise, perdendo sua eficácia (MUSTAPHA et al., 2008). A permetrina pode causar irritação à pele e aos olhos se não utilizada adequadamente e em concentrações corretas (BEYOND, 2004). Possui bom efeito residual em superfícies inertes sendo bastante estável no ambiente (WHO, 1984).

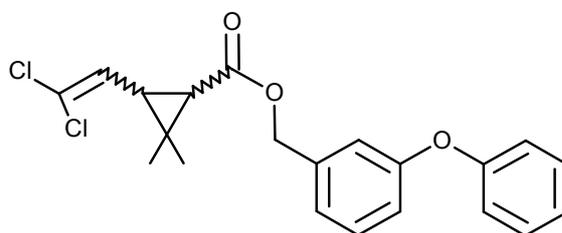


Figura 1. Fórmula estrutural da permetrina (EPA, 2007).

Essa substância é uma mistura racêmica de isômeros cis e trans tendo aparência de cristais cor amarelo palha e considerável viscosidade; é solúvel na maioria dos solventes orgânicos (EPA, 2007). Seus dois diastereoisômeros possuem propriedades químicas diferentes (EDWARDS & FORD, 1997), o isômero cis possui ponto de fusão de 63 a 65°C, enquanto o trans possui ponto de fusão de 44 a 47°C, seu ponto de ebulição é de 110°C/0,01 mmHg (WHO, 1984). Outra diferença entre os dois isômeros é a toxicidade, o isômero cis é considerado um pouco mais tóxico e possui velocidade de excreção mais lenta que o isômero trans (EDWARDS & FORD, 1997). Por esse motivo, a relação cis/trans mais utilizada para uso tópico em seres humanos é 25:75 (CATALAMESSA, 1993).

Apesar de ser um inseticida, a permetrina quando aplicada em tecidos para vestimenta possui uma importante ação repelente, e seu uso concomitante com

formulações tópicas contendo DEET torna-se uma alternativa bastante eficaz na proteção individual contra vetores (YOUNG & EVANS, 1998).

A permetrina exerce ação neurotóxica nos insetos tendo a capacidade de causar o fenômeno chamado “knock down” sendo que, quando essa substância é aplicada no inseto na forma de *spray*, ela causa rapidamente paralisia e morte do artrópode (ELGART, 2004). Embora os ativos pertencentes à classe dos piretróides tenham a capacidade de causar alteração no sistema nervoso do inseto, por modificação bioquímica e fisiológica nos canais de sódio da membrana, a agência de proteção ambiental dos Estados Unidos (EPA) afirma que não há risco cumulativo dessas substâncias no organismo humano e também não há evidências de que esse produto possa causar danos para bebês ou crianças (EPA, 2007). Após estudos, a EPA afirmou que a permetrina possui baixa carcinogenicidade, e por esse motivo, em 1989 ela foi aprovada para a utilização em uma variedade de culturas, incluindo diversos vegetais (EPA, 2007). Além de sua aplicação em tecidos e como agrotóxica (BROWN e HEBERT, 1997), a permetrina é considerada um inseticida adulticida, apresentando assim a capacidade de matar insetos inclusive na fase adulta, sendo amplamente utilizada por possuir baixo custo, baixa incidência de resistência e amplo espectro de ação (EPA, 2007). Essa substância é registrada para uso em diversas áreas, como a industrial e a residencial, no entanto, sua utilização não é recomendada em ambientes aquáticos, onde é extremamente tóxica (EPA, 2009). Na área farmacêutica, tem ação no tratamento de escabiose e pediculose (EPA, 2007; EPA, 2009).

Em relação à absorção de permetrina através da pele, alguns estudos provaram que esse repelente não tem capacidade de entrar na corrente sanguínea, em quantidades significativas. Após um estudo, Franz e colaboradores (1996), concluíram que a absorção de permetrina através da pele, após exposição ao produto por 48 horas, foi menor que 0,01%, e os níveis do ativo detectados na derme e epiderme foram relativamente baixos. Estudos mais recentes de permeação cutânea com equipamento de célula de Franz, utilizando pele de porco e pele humana, também confirmaram que a permetrina só consegue atravessar as camadas da pele e chegar

até a circulação sanguínea em quantidades muito baixas, consideradas não significativas (HUGES et al., 2010; ASSUPÇÃO, 2012). Por isso, a permetrina é bastante utilizada para impregnação em tecidos, sem causar efeitos tóxicos aos usuários.

O uso de roupas pré-tratadas com permetrina faz parte das medidas de controle de vetores do departamento de defesa dos Estados Unidos. Essas roupas são bastante utilizadas por militares, como seus uniformes de batalha, onde as forças armadas do conselho de controle de pragas apoiam fortemente o uso desse repelente em peças de vestuário como uma alternativa bastante viável para a prevenção de transmissão de diversas doenças, visto que não existem outras medidas preventivas, como vacinas, para muitos tipos de enfermidades causadas por vetores (EPA, 2007). Mosqueteiros e equipamentos de *camping* pré-tratados com permetrina também tem se mostrado uma alternativa bastante eficiente no combate aos vetores possuindo uma alta eficácia e durabilidade (GUTIERRES et al., 2011).

Atualmente existem duas maneiras possíveis de se obter peças de vestuário contendo permetrina, uma delas é a compra de roupas ou tecidos embebidos previamente com este produto. Outra maneira, considerada bastante conveniente, é a vaporização do repelente sobre a roupa, quando o produto é adquirido na forma de um *spray* repelente de insetos para aplicação em tecidos (FHP, 2006). Esses produtos, quando impregnados no tecido, mesmo após diversas lavagens, ainda mantém sua capacidade repelente de insetos. Por outro lado, roupas tratadas com outros repelentes, como o DEET, não possuem a capacidade de manter o ativo após a lavagem do tecido, exigindo reaplicações do produto mais frequentemente (GUTIERRES et al., 2011). É importante ressaltar que, para a manutenção da atividade repelente mesmo após diversas lavagens, as roupas tratadas com permetrina devem ser lavadas com água e sabão e secas normalmente, podendo até mesmo ser passadas e engomadas, no entanto não devem sofrer lavagem a seco, pois esse procedimento pode retirar o repelente do tecido (FHP, 2006).

Estudos utilizando permetrina impregnada em roupas, tendas e mosquiteiros, têm provado um aumento na morbidade e mortalidade de insetos, comparada aos produtos não tratados com o repelente. Um estudo realizado por Heal e colaboradores (1995) testou a eficácia de tendas tratadas e não tratadas com permetrina, frente à espécie *Aedes spp.* O teste foi realizado no interior e no exterior das tendas, durante um período de 42 dias, e demonstrou uma redução significativa de 84-94% das picadas, dentro da tenda e de 43-82% das picadas, fora da tenda, para a tenda que sofreu tratamento com permetrina. Um estudo mais recente realizado em um campo de refugiados de Dahaab (Quênia) avaliou a eficácia, contra infecções por malária, de tecidos pré-tratados com permetrina. Nesse estudo, foi observado que a taxa de infecção por malária, bem como a densidade de mosquitos presentes em ambientes fechados, foi significativamente menor para as pessoas que utilizaram as roupas tratadas com o repelente, em relação aquelas que utilizaram roupas tratadas com placebo (KIMANI et al., 2006).

O uso tópico de cremes com permetrina a 5% também é liberado no Brasil, sendo indicado para o tratamento de pediculose, pois mantém os artrópodes afastados por uma semana ou mais. Mosquitos, moscas e outros artrópodes, não são repelidos pelo creme, mas se entrarem em contato com a pele tratada com permetrina, irão morrer (ELGART, 2004). Outro emprego da permetrina na indústria farmacêutica é no tratamento da escabiose, onde geralmente são comercializados loções e xampus em uma concentração de 5% do ativo.

Tendo em vista a potencialidade da aplicação de permetrina em superfícies, estudos inovadores com essa substância impregnada em tecidos são um campo bastante promissor para pesquisa.

3.4. Sistemas de liberação de fármacos

Os sistemas de liberação de fármacos visam carrear a substância ativa até o local onde é esperada sua atividade, de forma controlada e diminuindo ao máximo a

ocorrência de efeitos sistêmicos (COUVREUR et al., 2002). A associação de fármacos ou substâncias ativas em sistemas carreadores tem sido bastante estudada, tendo o objetivo de controlar a distribuição do ativo no organismo. Os sistemas de liberação de fármacos são divididos em três gerações: Os de primeira geração são os carreadores que possuem diâmetro maior que 1 μ m (microcápsulas) e devem ser implantados no local de ação para que possam levar o ativo até o sítio alvo, os de segunda e terceira geração possuem diâmetro menor que 1 μ m, sendo considerados carreadores verdadeiros podendo ser administrados por várias vias. O carreador de segunda geração, por sua vez, não contém nenhum sítio de reconhecimento específico enquanto o de terceira geração possui uma porção ligante que permite o reconhecimento de um alvo específico (COUVREUR et al., 2002), aumentando a eficácia do princípio ativo e vetorizando a distribuição do ativo para tecidos específicos (JORNADA et al., 2012). Existem também estudos que levam em consideração a estrutura supramolecular das partículas visando ao aperfeiçoamento das mesmas e melhoria na capacidade de carreamento, bem como o aumento no potencial terapêutico dessas estruturas (VENTURINI et al., 2011).

As micropartículas são estruturas de tamanho micrométrico obtidas por microencapsulação do ativo, dando origem a dois tipos de estruturas, partículas poliméricas esféricas (microesferas) ou reservatórios (microcápsulas). A microencapsulação de substâncias é capaz de promover a liberação controlada do fármaco e, por esse motivo, ela tem sido empregada em diversas áreas como indústria têxtil, alimentícia, de medicamentos e de cosméticos (AHSAN et al., 2002; VENTURINI et al., 2011; SIS, 2012). Como uma maneira de aperfeiçoar as propriedades das micropartículas, surgiu a nanotecnologia, que vem a ser o estudo de estruturas em escala nanométrica. A nanotecnologia tem se mostrado como um grande avanço na medicina, sendo capaz de originar partículas com propriedades químicas e físico-químicas diferentes daquelas apresentadas quando as partículas são maiores (SCHAFFER, 2005). A principal vantagem das nanopartículas em relação as

micropartículas são que as primeiras, por possuírem tamanho bastante reduzido podem ser administradas por via intravenosa (COUVREUR et al., 2002).

Atualmente, existe na literatura uma ampla variedade de nanossistemas descritos, que diferem em sua composição, tais como, lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas poliméricas e nanopartículas lipídicas (SILVA, 2004). Essas estruturas possuem como objetivo principal, o controle da liberação do ativo no organismo. As nanopartículas e lipossomas são classificados como sistemas coloidais de segunda geração, que podem ser ligados a substâncias específicas tornando-se carreadores de terceira geração com o objetivo de vetorizar o princípio ativo até o sítio de ação (COUVREUR et al., 2002).

Lipossomas são vesículas contendo um compartimento aquoso, circundadas por uma camada simples ou dupla de fosfolipídeos podendo os fármacos estar distribuídos tanto no núcleo aquoso como na camada de fosfolipídeos (BANGHAM, 1993). Nanoemulsões são dispersões de gotículas nanométricas em um líquido imiscível que tem a capacidade de solubilizar e transportar tanto substâncias ativas lipofílicas como hidrofílicas (LU et al., 2012).

Nanoesferas e nanocápsulas são nanopartículas poliméricas, ou seja, possuem polímero em sua composição, e diferem entre si pela presença do núcleo oleoso nas nanocápsulas permitindo o carreamento de fármacos lipofílicos que ficam confinados na cavidade da membrana. As nanoesferas, por sua vez, não possuem óleo, formando sistemas matriciais onde o ativo está disperso no polímero. Além disso, cabe ressaltar que a capacidade de carreamento das nanocápsulas é bastante grande quando o fármaco tem uma boa afinidade pelo núcleo oleoso e seu efeito *burst* é diminuído quando comparado a outras estruturas poliméricas (COUVREUR et al., 2002).

Dentre as nanopartículas de caráter lipídico estão as nanopartículas lipídicas sólidas que podem ser produzidas por homogeneização a alta pressão, ultrassom e emulsificação evaporação do solvente (MEHNERT e MÄDER, 2001). Essas estruturas

representam um carreador alternativo aos sistemas coloidais tradicionais já utilizados, como as nanopartículas poliméricas e lipossomas, entre outros (MÜLLER et al., 2000). São nanoestruturas capazes de veicular substâncias ativas, tendo sua maior aplicação em formulações de uso tópico (FANG et al., 2008). Suas vantagens, comparada a outros tipos de carreadores são a presença de um lipídio sólido ao invés de um óleo com o objetivo de aumentar o controle de liberação do ativo pela diminuição da mobilidade do ativo no lipídio, fácil escalonamento, ausência de solventes orgânicos e grande quantidade de nanopartículas nas suspensões. Além disso, a matriz polimérica, nesse tipo de estrutura, é constituída por lipídios fisiológicos, o que diminui o risco de toxicidade dos mesmos (MEHNERT e MÄDER, 2001).

Alguns estudos já vêm sendo realizados com inseticidas encapsulados, visando aumentar sua ação. Esses estudos avaliam principalmente o perfil de liberação e o LC₅₀ para atividade larvicida. Em um estudo realizado por Anjali e colaboradores (2010), foi observado que a nanopermetrina (obtida através da liofilização de uma microemulsão contendo permetrina) foi mais eficaz, quanto sua atividade larvicida em relação a LC₅₀, do que a permetrina na sua forma livre. Outro estudo, utilizando uma nanoemulsão contendo 3 óleos (citronela, vertiver e manjeriço), demonstrou que a formulação desenvolvida foi capaz de aumentar a proteção contra picadas de *Aedes aegypti* num período de 4,7 horas, em comparação ao óleo de citronela (NUCHUCHUA et al., 2009). Quanto a utilização de nanopartículas de prata, Rajakumar e colaboradores (2011), estudaram esse tipo de partícula contendo extrato aquoso de *Eclipta próstata* e verificaram que a LC₅₀, para espécie de *Culex quinquefasciatus* e *Anopheles subpictus Grassi*, foi menor do que para a solução *bulk* do mesmo extrato aquoso.

Como pode ser observado, existe uma vasta gama de aplicações dos sistemas de liberação de fármacos e, segundo Salamanca-Buentello e colaboradores (2005), uma das mais promissoras aplicações futuras da nanotecnologia é na área de repelentes de insetos e inseticidas, objetivando prolongar a ação dessas substâncias.

A indústria têxtil também tem demonstrado bastante interesse na produção de materiais com características específicas como ação bactericida, desodorizante e repelente de insetos e até mesmo com agentes hidratantes (SIS, 2012). Abdel-Mohdy e colaboradores (2008), desenvolveram um sistema de liberação controlado utilizando ciclodextrinas, contendo cipermetrina, um repelente de insetos da classe do piretróides e praletrina. Essa formulação foi impregnada no algodão e mostrou-se mais eficaz, quanto a sua ação repelente, em relação a solução etanólica dos ativos, mesmo após o tecido ser lavado. Outros dois estudos feitos por um mesmo grupo, utilizando uniformes militares (80% de algodão e 20% de poliéster) foram realizados com o objetivo de testar a capacidade de adesão, bem como a eficácia repelente do ativo. Nesse estudo, foram testados uniformes contendo a permetrina livre e uniformes contendo a permetrina, que foram posteriormente revestidos com uma camada de polímero. A atividade repelente de cada material foi testada contra 3 espécies de vetores (*Aedes aegypti*, *Ixodes ricinus* e *Lepisma saccharina*). Nesses estudos foi observado que a capacidade de promover o fenômeno *knock down* nos insetos, foi significativamente maior para os uniformes que foram revestidos com o polímero bem como a quantidade de permetrina remanescente na fibra, após 100 lavagens. Com isso, os autores concluíram que o novo método de revestimento mostrou-se inovador e eficaz, além de diminuir a liberação da permetrina no ambiente e o contato direto do repelente com a pele (FAULDE, 2003; FAULDE et al., 2006). Assumpção (2012), utilizando nanopartículas lipídicas sólidas contendo permetrina, impregnadas em algodão e poliéster, demonstrou uma maior capacidade de adesão dessas partículas ao algodão, em relação à outra formulação testada (permetrina na forma livre). Neste último trabalho, a autora realizou impregnação do tecido com a suspensão através do método de imersão total do tecido na formulação e, após secagem e lavagem do algodão e do poliéster, os mesmos foram tratados com metanol e o teor de permetrina foi obtido em HPLC, a formulação desenvolvida no estudo, demonstrou ser promissora para a proteção individual contra vetores, quando aplicada em diferentes fibras.

De acordo com o texto acima exposto, pôde-se perceber que a aplicação da nanotecnologia em diversas áreas relacionadas à saúde tem mostrado ser promissora no aumento da eficácia dos ativos. Diante desse contexto e do baixo número de publicações que utilizam ativos com ação repelente de insetos encapsulados, faz-se necessário o estudo de novas tecnologias que visam aumentar a proteção individual contra vetores.

3.4.1. Nanocápsulas de núcleo lipídico

A estratégia selecionada no presente trabalho para a veiculação da permetrina para posterior vaporização em tecidos, foi a sua encapsulação em nanocápsulas de núcleo lipídico, um tipo específico de nanocarreador originalmente proposto por nosso grupo de pesquisa e que vem sendo amplamente estudado quanto às suas aplicabilidades.

As nanopartículas que contém polímero em sua composição são denominadas nanopartículas poliméricas, as quais podem ser preparadas por diversos métodos, dando origem a suspensões de nanoesferas e nanocápsulas (JÄGER, et al., 2007). As nanocápsulas, por sua vez, possuem algumas vantagens em relação às nanoesferas como baixa quantidade de polímero e alta capacidade de encapsular substâncias lipofílicas (COUVREUR et al, 2002).

Essas partículas são classificadas como sistemas coloidais de segunda geração, que podem ser ligados a substâncias específicas a fim de tornarem-se carreadores de terceira geração (COUVREUR et al., 2002). Existem diversos tipos de nanopartículas poliméricas, dentre elas, as nanocápsulas que são nanocarreadores com estrutura vesicular contendo óleo em seu interior, cercado por uma parede polimérica (COUVREUR et al., 2002; VENTURINI et al., 2011).

Nanocápsulas de núcleo lipídico são estruturas nanométricas que possuem em seu núcleo uma mistura de dois óleos, o monoestearato de sorbitano e um triglicerídeo de cadeia média. Essas nanopartículas possuem uma organização em nível molecular,

onde o polímero encontra-se na interface entre o óleo e a água, formando uma espécie de parede (JÄGER et al., 2007). Devido à presença de dois óleos como matéria prima, essas estruturas formam vesículas verdadeiras e possuem a capacidade de encapsular quantidades maiores de ativos lipofílicos comparadas as nanocápsulas formuladas com somente um óleo como núcleo da vesícula (VENTURINI et al., 2011).

Para que as nanocápsulas de núcleo lipídico apresentem tamanho nanométrico e uma escala monomodal, o estado de agregação das matérias primas da fase orgânica precisa tender a uma diluição infinita, sendo que tanto as matérias primas de fase orgânica como as que compõem a fase aquosa da suspensão estão correlacionadas com o tamanho final das partículas, permitindo assim o controle granulométrico do sistema coloidal (JORNADA et al., 2012).

Todas as metodologias para preparação de suspensões de nanocápsulas envolvem a formação de emulsões óleo em água ou água em óleo. Quando a fase dispersa é um óleo, há a formação de nanocápsulas com núcleo oleoso que possuem uma boa capacidade de carrear substância lipofílicas, não sendo capaz de encapsular substâncias hidrofílicas. Se a fase dispersa da emulsão for água, as nanocápsulas formadas terão núcleo aquoso e uma boa afinidade para veicular substâncias ativas hidrofílicas (COUVREUR et al., 2002). Os métodos de preparação de nanopartículas poliméricas são baseados em duas técnicas, a polimerização *in situ* de monômeros e a precipitação de polímeros pré-formados sendo que, o primeiro envolve a formação do polímero na ocasião da preparação das nanopartículas enquanto o segundo utiliza um polímero já formado que é dissolvido e posteriormente precipitado (GUTERRES et al., 2007).

O método de deposição interfacial de polímero pré-formado, ou nanoprecipitação foi proposto por Fessi e colaboradores (1988), onde são preparadas duas fases, uma orgânica contendo polímero e uma aquosa, e após a mistura dessas fases há a evaporação do solvente e de parte da água e conseqüente formação de suspensões aquosas de nanocápsulas. A fase orgânica geralmente possui o polímero, um solvente

e o óleo, podendo ou não conter um tensoativo, na fase aquosa, tem-se água e um tensoativo hidrofílico. Após a adição controlada de fase orgânica na fase aquosa, há difusão do polímero que precipita na interface entre o óleo e a água (COUVREUR et al, 2002). Através desse método também é possível a obtenção de partículas com fração volumétrica diferenciada visando um aumento da concentração do princípio ativo (JORNADA et al., 2012). As nanocápsulas produzidas pelo método de nanoprecipitação possuem diversas vias de administração passíveis, como via oral, parenteral e local, por exemplo (COUVREUR et al, 2002; JORNADA et al., 2012).

O polímero utilizado na formulação das suspensões de nanocápsulas pode ser de origem sintética, semi-sintética ou natural (COUVREUR et al, 2002), sendo que os principais polímeros utilizados na síntese dessas nanopartículas são os poliésteres biodegradáveis (MORA-HUERTAS, 2010). Os solventes do polímero mais empregado são acetona e álcool. Quanto ao óleo, uma grande variedade de substâncias pode ser usada, incluindo óleos vegetais e minerais sendo que estes devem ser ausentes de toxicidade, ter baixa solubilidade e não degradar o polímero além de possuir boa capacidade de solubilizar o fármaco o qual se deseja carrear. Os tensoativos empregados no preparo das formulações podem ser tanto hidrofílicos como lipofílicos, variando de acordo com a via de administração que se deseja utilizar (COUVREUR et al., 2002).

A análise das características físico-químicas das formulações contendo nanopartículas poliméricas é de extrema importância para o desenvolvimento de sistemas estáveis. A caracterização físico-química dessas estruturas é feita pela avaliação morfológica, análise da distribuição do tamanho de partícula, massa molar do polímero, potencial zeta, pH das suspensões, determinação da taxa e forma de associação e cinética de liberação do ativo (SCHAFFAZICK e GUTERRES, 2003; MORA-HUERTAS, 2010). As nanocápsulas geralmente apresentam diâmetro de partícula entre 250 e 500nm, potencial zeta entre -25 e -30mV, pH entre 3,0 e 7,5 e uma eficiência de encapsulação maior que 70% para componentes lipofílicos (MORA-HUERTAS, 2010). Além disso, as informações coletadas na caracterização desses

sistemas nos fornecem informações a respeito da organização das nanopartículas a nível molecular que é diretamente dependente da composição qualitativa e quantitativa das formulações (SCHAFFAZICK e GUTERRES, 2003).

4. Materiais e métodos

4.1. Materiais

- Tecido algodão - Sarja, Empório das sedas, Porto Alegre - RS, Brasil;
- Tecido poliéster- Musseline, Empório das sedas, Porto Alegre - RS, Brasil;
- Permetrina – Delaware, Porto Alegre – RS, Brasil;
- Sawyer[®] Permethrin Premium Insect Repellent –Sawyer, Safety Harbor – FL, Estados Unidos
- Polissorbato 80 (Tween 80[®]) – Henrifarma, São Paulo – SP, Brasil.
- Triglicerídeo do ácido cáprico/caprílico (TCM) - Sigma Aldrich, São Paulo – SP, Brasil
- Poli(ϵ -caprolactona) (PCL) 80.000 MW – Sigma Aldrich, São Paulo – SP, Brasil
- Monoestearato de sorbitano (Span 60[®]) – Sigma Aldrich, São Paulo – SP, Brasil
- Sabonete Savon de Marseille – Bonnemére[®] - L'occitane;

4.2. Aparelhos e equipamentos

- Balança analítica – Denver APX200;
- Mastersizer[®] 2000, Malvern;
- Zetasizer[®] nano-ZS, modelo ZEN 3600, Malvern;
- Nanosight[®] LM10 – NanoSight – Amesbury, Reino Unido;
- Metalizador Jeol Jee 4B SVG-IN (Jeol, Tóquio, Japão);
- Microscópio eletrônico de varredura: JSM-5800 (Jeol, Tóquio, Japão),
- HPLC – Perkin Elmer, São Paulo - SP, Brasil;
- LiCrospher[®] 100 RP-18 column (Merck, Germany);
- Agitador de hélice – RW 20, Ika, São Paulo - SP, Brasil;
- Banho termostático, Oxylab, São Leopoldo-RS, Brasil;
- Ultrassom- 1400A Ultracleaner, Unique, Indaiatuba-SP, Brasil;
- Centrífuga - 5417R, Eppendorf, São Paulo-SP, Brasil;

- Vórtex – Certomat MV, B. Braun Biotech.

As metodologias não serão apresentadas em virtude de fazer parte de um artigo que será publicado.

5. Resultados e Discussão

A seção resultados e discussões não será apresentada em virtude de fazer parte de um artigo que será publicado.

6. Conclusões

As conclusões do trabalho não serão apresentadas em virtude de fazer parte de um artigo que será publicado.

7. Referências Bibliográficas

ABDEL-MOHDY, F.A.; FOUHA, M.M.G.; REHAN, M.F.; ALY, A.S. Repellency of controlled-release treated cotton fabrics based on cypermethrin and prallethrin. **Carbohydrate Polymers**, v.73, p.92–97, 2008.

AHSAN, F.; RIVAS, I.P.; KHAN, M.A.; TORRES SUAREZ, A.I. Targeting to macrophages: role of physicochemical properties of particulate carriers - liposomes and microspheres - on the phagocytosis by macrophages. **Journal. Controlled Release**, v.79, p.29-40, 2002.

ALCÂNTARA, M.R., DALTIN, D. A química do processamento têxtil. **Química Nova**, v.19, n.3, 1996.

ANJALI, C.H.; KHAN, S.S.; MARGULIS-GOSHEN, K.; MAGDASSI, S.; MUKHERJEE, A.; CHANDRASEKARAN, N. Formulation of water-dispersible nanopermethrin for larvicidal applications. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v.73, p.1932–1936, 2010.

APPEL, K.E.; GUNDERT-REMY, U.; FISCHER, H.; FAULDE, M.; MROSS, K.G.; LETZEL, S.; ROSSBACH, B. Risk assessment of Bundeswehr (German Federal Armed Forces) permethrin-impregnated battle dress uniforms (BDU). **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v.211, p.88–104, 2008.

ASILLIAN, A.; SADEGHNIA, A.; SHARIATI, F.; IMAN JOME, M.; GHODDUSI, A. Efficacy of Permethrin-Impregnated Uniforms in the Prevention of Cutaneous Leishmaniasis in Iranian Soldiers. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v.27, n.4, p.172-175, 2002.

ASSUMPTÃO, E.R. Impregnação de diferentes tipos de tecidos de vestuário com nanopartículas de permetrina para ação repelente de insetos de longa duração. **Dissertação** (mestrado em Ciências Farmacêuticas). Programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, UFRGS, 2012. Impregnação de diferentes tipos de tecidos de vestuário com nanopartículas de permetrina para ação repelente de insetos de longa duração.

ALCÂNTARA, M.R., DALTIN, D. A química do processamento têxtil. **Química Nova**, v.19, n.3, 1996.

BANGHAM, A.D. Liposomes: From Physics to Applications by D.D. Lasic. **Book Reviews**.v.67, p.1358-1362, 1994.

BERNARDI, A.; FROZZA, R.L.; MENEGHETTI, A.; HOPPE, J.B.; BATTASTINI, A.M.O.; POHLMANN, A.R.; GUTERRES, S.S.; SALBEDO, C.G. Indomethacin-loaded lipid-core

nanocapsules reduce the damage triggered by A beta 1-42 in Alzheimer`s disease models. **International Journal of Nanomedicine**.v.7, p.4927-4942, 2012.

BEYOND, Pesticides. Permethrin - chemicalWATCH Factsheet, 2004.Disponível em: <http://www.beyondpesticides.org/pesticides/factsheets/permethrin.pdf>. Acesso em: 24 jan. 2013.

BROWN, M.; HEBERT, A. Insect repellents: an overview. **Journal of American Academy of Dermatology**. v.36, p.243-9, 1997.

CAMARGO, A.X. **Uso de repelentes no meio military como prevenção de doças causadas por vetores: Os benefícios vencendo os riscos**. Trabalho de conclusão de curso. Essex. Rio de Janeiro, 2008.

CANTALAMESSA, F. Acute toxicity of two pyrethroids, permethrin, and cypermethrin in neonatal and adult rats. **Archives of toxicology**.v.67, n.7, p.510-513, 1993.

CARDOSO, S.G. Estudo das propriedades mecânicas e dos mecanismos de fratura de fibras sintéticas do tipo náilon e poliéster em tecidos de engenharia. **Tese** (Doutorado em ciências na área de tecnologia nuclear- materiais). Instituto de pesquisas energéticas e nucleares, USP, 2009.Estudo das propriedades mecânicas e dos mecanismos de fratura de fibras sintéticas do tipo náilon e poliéster em tecidos de engenharia.

CDC (2011). Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/index.html>. Acesso em: 06 mai. 2012.

CCDR, 2005. Statement of personal protective measures to prevent arthropod bites. ACS 4, v.31.

CHEN, J.; DAVIS, S.S.; The release obutyratehydroxyvalerato microspheres. **Journal of Microencapsulation**, v.19, p.191-201, 2002.

COLLINS, F.H.; PASKEWITZ, S.M. Malaria: Current and Future Prospects for Control. **Annual Review of Entomology**, v.40, p.195-219, 1995.

COMMITTEE to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT). Statement on personal protective measures to prevent arthropod bites. **Canada communicable disease report**. v.31, p.1-18, 2005.

COSAT (Comissão de Saúde e Ambiente de Trabalho) Resolução 01/07 **Implementa o Plano de Gerenciamento de Resíduos no âmbito da Faculdade de Farmácia**. Disponível em: http://www.ufrgs.br/cosat/residuos%20quimicos/resolucao_cosat.pdf. Acesso em: 03 Mar. 2013.

COUVREUR, P.; BARRAT, G.; FATTAL, E.; LEGRAND, P.; VAUTHIER, C. Nanocapsule technology: a review. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**. Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Syst. v.19, p.99–134, 2002.

DA SILVA, A.L.M.; CONTRI, R.V.; JORNADA, D.S.; POHLMANN, A.R.; GUTERRES, S.S. Vitamin K1-loaded lipid-core nanocapsules: physicochemical characterization and in vitro skin permeation. **Skin Research and Technology**. v.19, p.E223-E230, 2013.

DEDAVID, B.A.; GOMES, C.I.; MACHADO, G. Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras. Porto Alegre, **EdiPUCRS**, 2007.

EDWARDS, D.P.; FORD, M.G. Separation and analysis of the diastereomers and enantiomers of cypermethrin and related compounds. **Journal of Chromatography**. v.777, p.363-369, 1997.

ELGART, M.L. Medical Pearl: Permethrin can prevent arthropod bites and stings. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.51, p.289, 2004.

EPA, 2007. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Permethrin; U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substance, Office of Pesticide Programs, U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2007.

EPA, 2009. Permethrin Facts (Reregistration Eligibility Decision (RED) Fact Sheet); U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticide and Toxic Substances, Office of Pesticide Programs, U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2009.

FANG, J.Y.; FANG, C.L.; LIU, C.H.; SU, Y.H. Lipid nanoparticles as vehicles for topical psoralen delivery: Solid lipid nanoparticles (SLN) versus nanostructured lipid carriers (NLC). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v.70, p.633-640. 2008.

FAULDE, M.K.; UEDELHOVEN, W.M.; ROBBINS, R.G. Contact toxicity and residual activity of different permethrin-based fabric impregnation methods for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae), and *Lepisma saccharina* (Thysanura: Lepismatidae). **Journal of Medical Entomology**, v.40, p.935-941, 2003.

FAULDE, M.K., UEDELHOVEN, W.M. A new clothing impregnation method for personal protection against ticks and biting insects. **Journal of Medical Microbiology**, v.296, p.225–229, 2006a.

FAULDE, M.K.; UEDELHOVEN, W.M.; MALERIUSL, M.; ROBBINS, R.G. Factory-Based Permethrin Impregnation of Uniforms: Residual Activity against *Aedes aegypti* and *Ixodes ricinus* in Battle Dress Uniforms Worn under field Conditions, and Cross-

Contamination during :he Laundering and Storage Process. **Military medicine**, v.171, n.6, p472-77, 2006b.

FESSI, H.; PUISIEUX, F.; DEVISSAGUET. **Procédé de preparation de systems colloïdaux dispersible d'une substance sous forme de nanocapsules**. EU n. 274961 A1, 20 jul. 1988.

FHP (Force Health Protection and Readines), 2006. Development Health and Family Readiness Library. Disponível em: <http://deploymenthealthlibrary.fhp.osd.mil/Product/RetrieveFile?prodlid=242>. Acesso em: 21 ago. 2013.

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

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

FRANZ, T.J.; LEHMAN, P.A.; FRANZ, S.F.; GUIN, J.D. Comparative percutaneous absorption of lindane and permethrin. *Archives Dermatology*, v.132, p.901-905, 1996.

GILLIJ, Y.G.; GLEISER, R.M.; ZYGADLO, J.A. Mosquito repellent activity of essential oils of aromatic plants growing in Argentina. **Bioresource Technology**, v.99, p.2507-2515, 2008.

GUTERRES, S.S.; FESSI, H.; BARRATT, G.; DEVISSAGUET, J.P.; PUISIEUX, F. Poly(D,L-lactide) nanocapsules containing diclofenac. 1. Formulation and stability study. **International Journal of Pharmaceutics**, v.13, p.57-63, 1995.

GUTERRES, S.S.; SCHAFFAZICK, S.R.; POHLMANN, A. R. Preparação e aplicações de nanopartículas para liberação controlada de fármacos - ISBN 8573799293. In: Marcelo M. Morales. (Org.). *Terapias avançadas: células tronco, terapia gênica e nanotecnologia aplicada a saúde*: Atheneu, 2007, p.247-264.

GUTIERRES, E.Z.; WIRTZ, R.A.; NASCI, R.S.; BROGDON, W.G. Protection against mosquitoes, tick and others insects and arthropods, 2011. Disponível em: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-2-the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-and-other-insects-and-arthropods.htm>. Acesso em: 05 jan. 2013.

HEAL, J.D.; SURGEONER, G.A.; LINDSAY, L.R. Permethrin as a tent treatment for protection against field populations of Aedes mosquitoes. **American Mosquito Control Association**, v.11, n.1, p.99-102, 1995.

HEXCEL, C.L.; BANGERT, S.D.; HEBERT, A.A.; LIM, H.W. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labeling commendations and combination sunscreen/insect repellent products. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.59, p.316-323, 2008.

HUGHES, M.F.; EDWARDS, B.C. In vitro dermal absorption of pyrethroid pesticides in human and rat skin. **Toxicology and applied pharmacology**, v.246, p.29-37, 2010.

ICH, Note for guidance on validation of analytical procedures: Text and methodology. **European Medicines Agency**. CPMP/ICH/381/95, 1995.

JÄGER, AV; STEFANI, V.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, AR. Physico-chemical characterization of nanocapsule polymeric wall using fluorescent benzazole probes. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 338, p.297-305, 2007.

JORNADA, D.S.; FIEL, L.A.; BUENO, K.; GERENT, J.F.; PETZHOLD, C.L.; BECK, R.C.R.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A.R. Lipid-core nanocapsules: mechanism of self-assembly, control of size and load capacity. **Soft Matter**. v.8, p.6646-6655, 2012.

KATZ, M.T.; MILLER, J.H.; HEBERT, A.A. Insect repellents: Historical perspectives and new developments. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.58, p.65-871, 2008.

KIMANI, E.W.; VULULE, J.M.; KURIA, I.W.; MUGISH, F. Use of insecticide-treated clothes for personal protection against malaria: a community trial. **Malaria Journal**, v.5, n.63, p.1-9, 2006.

LEE, W.; HOE-SUN LEE, Y.A.; DONG-KYU LEE. Laboratory Evaluation of Controlled-release Repellent Treated Pulp Fabric on Human Volunteers against Mosquito vectors. **Entomological research**, v.34, n.1, p.37-42, 2004.

LENGELER, C.; SMITH, T.A. Focus on the effect of bednets on malaria morbidity and mortality. **Parasitology today**, v.13, n.3, p.123-124, 1997.

LU, Y, QI, J.P., WU, W. Absorption, disposition and pharmacokinetics of nanoemulsions. **Current drug metabolism**, v.3, p.396-417, 2012.

MARK, S.; FRADIN, M.S. Insect repellents, 2009. Disponível em: <http://www.emedicine.com/derm/topic540.htm>. Acesso em: 04 jan. 2013.

MEHNERT, W.; MÄDER, K.; Solid lipid nanoparticles: Production, characterization and applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, n. 47, p. 165-196, 2001.

MORA-HUERTAS, C.E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**. v.385, p.113-142, 2010.

MOORE, S.J.; MORDUE, A.J.; LOGAN, J.G. Insect Bite Prevention. **Infectious Disease clinics of North America**, v.26, p.637-654, 2012.

MUSTAPHA, D.; STEPHEN, P.F.; STRICKMAN, D. Insect repellent: Principles, Methods, and use, New York, **Taylor & Francis Group**, 2008.

MÜLLER, R.H.; MÄDER, K.; GOHLA, S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – a review of the state of the art. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v.50, p.161-177, 2000.

MÜLLER-GOYMAN, C.C. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles topical administration. **European Journal of Pharmaceutics Biopharmaceutics**, v. 58, p. 343-346, 2004.

NUCHUCHUA, O.; SAKULKU, U.; UAWONGYART, N.; PUTTIPIPATKAHACHORN, S.; SOOTTITANTAWAT, A.; RUKTANONCHAI, U. In vitro characterization and mosquito (*Aedes aegypti*) repellent activity of essential-oils-loaded nanoemulsions. **AAPS PharmSciTech**, v.10, n.4, p.1234-42, 2009.

OLIVEIRA, B.R. Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões com óleos de *Carapa guianensis* e *Copaifera sp.* e estudo de ação repelente frente a *Aedes aegypti*. **Dissertação** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS, 2008.

OLIVEIRA, C.P.; VENTURINI, C.G.; DONIDA, B.; POLETTO, F.S.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A.R. An algorithm to determine the mechanism of drug distribution in lipid-core nanocapsule formulations. **Soft Matter**. DOI 10.1039/c2sm26959g, 2012.

POHLMANN, A.R.; MEZZALIRA, G.; VENTURINI, C.G.; CRUZ, L.; BERNARDI, A.; JAGER, E.; BATTASTINI, A.M.O.; SILVEIRA, N.A.; GUTERRES, S.S. Determining the simultaneous presence of drug nanocrystals in drug-loaded polymeric nanocapsule aqueous suspensions: A relation between light scattering and drug content. **International Journal of Pharmaceutics**, v.359, p.288-293, 2008.

PUNAREEWATTANA, K.; SMITH, B.J.; BLAYLOCK, B.L.; LONGSTRTH, J.; SNODGRASS, H.L.; GOGAL, R.M.; PRATER, R.M.; HOLLADAY, S.D. Topical permethrin exposure inhibits antibody production and macrophage function in C57B1/6N mice. **Food and chemical toxicology**. V.39, p.133-139; 2001.

RAJAKUMAR, G.; RAHUMAN, A.A. Larvicidal activity of synthesized silver Nanoparticles using *Eclipta prostrata* leaf extract against filariasis and malaria vectors. **Acta Tropica**, v.118, p.196–203, 2011.

REYBURN, H.; ASHFORD, R.; MOHSEN, M.; HEWITT, S.; ROWLAND, M. A randomized controlled trial of insecticide-treated bednets and chaddars or top sheets, and residual spraying of interior rooms for the prevention of cutaneous leishmaniasis in Kabul, Afghanistan. **Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene**, v. 94, 2000.

ROSSBACH, B.; APPEL, K.E.; MROSS, K.G.; LETZEL, S. Uptake of permethrin from impregnated clothing. **Toxicology letters**, v.192,p.50–55, 2010.

SALAMANCA-BUENTELLO, F.; PERSAD, D.L.; COURT, E.B.; MARTIN, D.K.; DAAR, A.S.; SINGER, P.A. Nanotechnology and the developing world. **PLoS Medicine**, v.2, n.5, 2005.

SATÍNSKÝ, D.; KAMENÍCKOVÁ, D.; CHOCHOLOUS, P.; SALICH, P. Method for determination of fenoxycarb and permethrin in antiparasitic veterinary shampoo using fased core column. **Chromatographia**. v.76, p.1559-1564, 2013.

SCHAFFAZICK S.R.; GUTERRES, S.S. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos, **Química Nova**. v.26, p.726-737, 2003.

SCHAFFER, C. Nanomedicine transforms drug delivery. **Drug Discovery Today**, v.10, n.23-24, p.1581-1582, 2005.

SEN A.K. **Coated textiles: principles and applications**. 2. ed. New York, N Y: CRC 2007. 67 pag.

SIS (Sistema de Inteligência setorial), 2012. Nanotecnologia abre novas portas para o vestuário. Disponível em: http://textileindustry.ning.com/forum/topics/apostila-nanotecnologia-abre-novas-portas-para-o-vestuario?xg_source=activity. Acesso em: 02 nov. 2013.

STEFANI, G.P.; PASTORINO, A.C.; CASTRO, A.B.M.; FOMIN, A.B.F.; JACOB, C.M.A. Repelentes de insetos: recomendações para uso em crianças. **Revista Paulista de Pediatria**, v.27, n.1, p.81-9, 2009.

SILVA, G.A. Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. **Surgical Neurology**, v.61, p.216-220, 2004.

THAVARA, U.; TAWATSIN, A.; CHOMPOOSRI, J.; SUWONKERD, W.; CHASANG, U.R.; ASAVADACHANUKORN, P. Laboratory and field evaluations of the insect repellent 3535 (ethyl butylacetylaminopropionate) and DEET against mosquito vectors in Thailand. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v.17, n.3, p.190-195, 2001.

TRONGTOKIT Y, RONGSRIYAM Y, KOMALAMISRA N, APIWATHNASORN C. Comparative repellency of 38 essential oils against mosquito bites. **Phytotherapy Research**, v. 19, p.303-309, 2005.

WEISS-ANGELI, V.; POLETTO, F.S.; DE MARCO, S.J.; SALVADOR, M.; DA SILVEIRA, N.P.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A.R. Sustained Antioxidant Activity of Quercetin-Loaded Lipid-Core Nanocapsules. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**. v.12, p.2874-2880, 2012.

WHO (World Health Organization). 1984. Permethrin. Data Sheets on Pesticides 51. Disponível em: http://www.inchem.org/documents/pds/pds/est51_e.htm. Acesso em 25 jan. 2013.

WHO (World Health Organization), 2005. Guidelines for laboratory and field testing of long lasting insecticidal mosquito nets. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_CDs_WHOPEs_GCDPP_2005.11.pdf. Acesso em: 24 jan. 2013.

WHO (World Health Organization), 2010. International travel and health. Disponível em: <http://www.who.int/ith>. Acesso em: 04 jan. 2013.

WHO, 2001a. Vectors of diseases: hazards and risks for travellers – Part I. WER 25, p.189–194.

WHO, 2001b. Vectors of diseases: hazards and risks for travellers – Part II. WER 26, p.201–203.

VAUGHN, M.F.; MESHNICK, S.R. Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites. **Vector-borne and zoonotic diseases**, v.11, p.869-875, 2011.

VENTURINI, C.G.; JÄGER, E.; OLIVEIRA, C.P.; BERNARDI, A.; BATTASTINI, A.M.O.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A.R. Formulation of lipid core nanocapsules. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**. v.375, p.200-208, 2011.

ZANOTTO, A.; CORADINI, K.; BRAGANHOL, E.; SCHRODER, R.; OLIVEIRA, C.M.; SIMOES-PIRES, A.; BATTASTINI, A.M.O.; POHLMANN, A.R.; GUTERRES, S.S.; FORCELINI, C.M.; BECK, R.C.R.; MOREIRA, J.C.F. Curcumin-loaded lipid-core nanocapsules as a strategy to improve pharmacological efficacy of curcumin in glioma treatment. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. v.83, p.156-167, 2013.

YOUNG, G.D.; EVANS, S. Safety and efficacy of DEET and permethrin in the prevention of arthropod attack. **Military Medicine**, v.163, p.324-330, 1998.

8. Anexo

Os anexos não serão apresentados em virtude de fazer parte de um artigo que será publicado.

