



UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI – URCA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA BIOLÓGICA – DQB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOPROSPECÇÃO MOLECULAR – PPBM

**EFEITO DO METIL EUGENOL EM MODELO *IN VIVO* E *EX VIVO* E
ATIVIDADE INSETICIDA DE ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA *Aedes aegypti*
(DIPTERA: CULICIDAE)**

MIKAEL AMARO DE SOUZA

CRATO – CE
2019

MIKAEL AMARO DE SOUZA

**EFEITO DO METIL EUGENOL EM MODELO *IN VIVO* E *EX VIVO* E
ATIVIDADE INSETICIDA DE ÓLEOS ESSENCIAIS CONTRA *Aedes aegypti*
(DIPTERA: CULICIDAE)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioprospecção Molecular da Universidade Regional do Cariri – URCA, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Bioprospecção Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Assis Bezerra da Cunha

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Lígia Cláudia Castro de Oliveira

CRATO – CE
2019

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca Central da Universidade Regional do Cariri – URCA
Bibliotecária: Ana Paula Saraiva CRB 3/1000

Souza, Mikael Amaro de.
S719e Efeito do Metil eugenol em Modelo *in vivo* e *ex vivo* e Atividade Inseticida de Óleos Essenciais Contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)/ Mikael Amaro de Souza. – Crato-CE, 2019
105p.; il.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioprospecção Molecular da Universidade Regional do Cariri – URCA
Orientador: Prof. Dr. Francisco Assis Bezerra da Cunha
Co-orientadora: Prof.^a Dra. Lígia Cláudia Castro de Oliveira

1. Óleos essenciais, 2. Metil eugenol, 3. Toxicidade, 4. Miorrelaxante; I. Título.

CDD: 615.3

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Bioprospecção Molecular da Universidade Regional do Cariri - URCA, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Bioprospecção Molecular. Área de concentração: Bioprospecção de Produtos Naturais. A citação de qualquer texto desta dissertação é permitida, de acordo com as normas da ética científica, e encontrar-se-á a disposição da biblioteca setorial do referido programa.

Dissertação apresentada em: ____/____/____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Francisco Assis Bezerra da Cunha – URCA
(Orientador)

Prof^a. Dr^a. Lígia Cláudia Castro de Oliveira– URCA
(Co-orientadora)

Prof. Dr. Henrique Douglas Melo Coutinho - URCA
(Membro Efetivo)

Prof. Dr. Francisco Alixandre Ávila Rodrigues - UFCA
(Membro Externo)

Prof. Dr. Luiz Marivando Barros - URCA
(Suplente Interno)

DEDICATÓRIA

Dedico a minha mãe, Maria Adália de Souza
(*in memoriam*) e a a minha avó Antônia
Felizardo da Rocha.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter iluminado meu caminho e por conceder forças, coragem e determinação para eu seguir em frente e enfrentar todas as etapas do curso, mesmo diante de tantas dificuldades, o Senhor não me deixou desistir. Obrigado Deus, por todas as bênçãos que têm me proporcionado.

Agradeço a minha mãe Maria Adália de Souza (*in memoriam*) que sempre me apoiou, incentivou, acreditou e torceu pelo meu sucesso nos estudos. Obrigado por todos os ensinamentos, valores, carinho, amor e dedicação. Pelos princípios que me ensinou, os quais orientam minha vida até hoje. A meu pai Jesualdo Amaro, por ter sempre me orientado sobre a importância do estudo, como forma de dignificar o ser humano.

Agradeço a minha avó Antônia Felizardo, que sempre me incentivou a estudar, esteve ao meu lado durante toda esta trajetória, e nunca negou esforços para me ajudar. A meu irmão Madson Amaro, pelo companheirismo e apoio. Muitíssimo obrigado!

Ao meu orientador Prof. Dr. Francisco Cunha, uma pessoa íntegra de muitas qualidades e excelente profissional. Muitíssimo obrigado, pelo acolhimento e espaço no seu laboratório. Pelos ensinamentos, conselhos e principalmente por ter acreditado em mim. Agradeço também, por toda atenção, presteza e disposição para me ajudar durante esta caminhada. Que Deus te proporcione sempre muita “saúde e paz”!

A minha co-orientadora Prof^a. Dr^a. Lígia de Oliveira, pelos ensinamentos, contribuições e por sempre se colocar disponível para ajudar na realização deste trabalho.

A toda equipe do Laboratório de Bioprospecção do Semiárido - Lab-Bioprospec, que colaborou nas atividades de pesquisa deste trabalho. A Larissa Silva e Apoliana Santos, obrigado pela ajuda na elaboração dos manuscritos de revisão. A Jardelino Neto muito obrigado pela ajuda na confecção dos gráficos e pelas contribuições nos manuscritos. Agradeço também a Zildene Silveira, Nair Macêdo pela ajuda nos experimentos. A Joycy Santos, Dárcio Júnior, Paula Cordeiro, Guilherme Souza, Sarah Jesus, Jéssica Lima, Nayra Gomes e Jayze Xavier obrigado pela amizade, companheirismo, conselhos e palavras de incentivo.

Ao Laboratório de Fisiofarmacologia das Células Excitáveis, onde realizei parte dos experimentos desta pesquisa. Obrigado Prof^a. Dr^a. Roseli Barbosa por ter cedido o

espaço do seu laboratório e por sua equipe ter me tratado tão bem. Agradeço em especial a Luís Pereira e Isaac Moura pela ajuda na realização dos testes, pela atenção, companheirismo e momentos de descontração.

Ao Frigorífico Industrial do Cariri, local onde realizei coletas para realização dos ensaios de eletrofisiologia. Agradeço ao Doutorando Roger da Costa por ter se colocado a disposição para ajudar no processo de coleta e transporte do material para o laboratório.

Aos meus caros amigos Rafael Cruz, Weverton Almeida e Wegila Costa que desde o início do curso sempre se colocaram à disposição para auxiliar e ajudar no que fosse necessário para realização deste trabalho. Agradeço a Cicero Lourenço, pelo apoio e hospitalidade em sua residência. Espero sempre contar com a amizade de vocês.

Aos meus colegas de Mestrado, em especial a Luzia Cruz, Ana Vladia e Rivianilda Duarte, pela amizade, companheirismo, momentos de descontração e palavras de estímulo.

Aos professores que tive no Mestrado, os quais colaboraram com seus ensinamentos e experiências, que foram de grande valor para meu crescimento profissional e acadêmico. A prof^a. Dr^a. Flaviana Bezerra, pelas palavras de estímulo, motivação e pelos seus abraços especiais. Agradeço também ao prof. Dr. Henrique Douglas, pela colaboração nos trabalhos de revisão.

A URCA, Universidade na qual pude cursar a graduação e que tive a felicidade de cursar também esta pós-graduação. Sou muito grato a todos os professores e funcionários que integram esta instituição de ensino. Meu muito obrigado, a Coordenação do Mestrado em Bioprospecção Molecular pela atenção, presteza e acolhimento ao longo do curso.

RESUMO

O uso de inseticidas sintéticos no controle de vetores de doenças e/ou no controle de pragas agrícolas constitui um grande problema à saúde pública, visto que as substâncias sintéticas são responsáveis por causar uma série de consequências adversas à saúde humana. Apresentam também toxicidade ao meio ambiente. Além do mais, o uso indiscriminado destes produtos, favorece o desenvolvimento de insetos resistentes. Na busca por alternativas em substituição aos pesticidas comerciais, os óleos essenciais (OEs), oriundos de plantas, são apontados como produtos que possuem componentes tóxicos biologicamente ativos contra insetos, dentre os quais destaca-se o fenilpropanóide metil eugenol, o qual é investigado do ponto de vista medicinal e toxicológico. A partir destes pressupostos, este trabalho objetivou realizar dois estudos de revisão das pesquisas envolvendo OEs com atividade inseticida contra *Aedes aegypti*, avaliar a toxicidade do metil eugenol contra *Drosophila melanogaster* e o efeito miorrelaxante, deste constituinte, em bronquíolos isolados de suínos da espécie *Sus scrofa domesticus*. Os estudos de revisão foram divididos em dois capítulos; o primeiro capítulo relata sobre a atividade adulticida e repelente de OEs de 49 espécies vegetais, fornecendo uma visão geral sobre as partes das plantas utilizadas, métodos de extração, técnicas analíticas e constituintes majoritários presentes nos OEs. Já o outro capítulo relata sobre a atividade larvicida de OEs de 135 espécies de plantas, enfatizando também as partes das plantas utilizadas, métodos de extração, técnicas cromatográficas, constituintes majoritários e/ou secundário com maior percentual, e as CL_{50} responsáveis pela mortalidade das larvas de *Ae. aegypti*. O teste de toxicidade do metil eugenol contra *D. melanogaster* foi realizado pelo método de fumigação e o teste de eletrofisiologia a partir da administração de concentrações crescentes e cumulativas (1-1000 μM) em anéis de bronquíolos de porcos, sob tensão de 1 gF em banho de órgãos, sob a via do cloreto de potássio (KCl) 60 mM e da acetilcolina (ACh) 10 μM . Os resultados mostraram que o metil eugenol teve ação tóxica contra *D. melanogaster*, com uma CL_{50} de $15,66 \pm 1,1 \mu\text{L}$. E que o composto também apresentou atividade miorrelaxante nos tecidos (bronquíolos), onde o valor das IC_{50} produzidas foram de $25,50 \pm 14,93 \mu\text{M}$ e $12,79 \pm 9,57 \mu\text{M}$, para a via do (KCl) e da (ACh), respectivamente. Neste trabalho, a partir dos estudos de revisão, verificou-se que várias pesquisas apontam os OEs como produtos que apresentam potencial inseticida contra *Ae. aegypti*. Constituindo uma alternativa promissora à substituição de pesticidas sintéticos para controle do vetor. Evidenciou que o metil eugenol apresenta efeito tóxico contra *D. melanogaster*, e que obteve-se um efeito relaxante da musculatura lisa de bronquíolos de porcos. No entanto, mais pesquisas são necessárias para compreender os mecanismos envolvidos tanto nos efeitos de toxicidade como nos de bronco dilatação produzidos pelo composto.

Palavras chaves: Óleos essenciais, metil eugenol, toxicidade, miorrelaxante

ABSTRACT

The use of synthetic insecticides in disease vector control and / or agricultural pest control is a major public health problem, as synthetic substances are responsible for causing a number of adverse consequences for human health. They also have toxicity to the environment. Moreover, the indiscriminate use of these products favors the development of resistant insects. In the search for alternatives to substitute commercial pesticides, plant-derived essential oils (OEs) are identified as products that have biologically active toxic components against insects, among which the phenylpropanoid methyl eugenol, which is investigated from medicinal and toxicological point of view. From these assumptions, this study aimed to conduct two review studies of OEs with insecticidal activity against *Aedes aegypti*, to evaluate the toxicity of methyl eugenol against *Drosophila melanogaster* and the myorelaxant effect of this constituent in bronchioles isolated from swine of the species *Sus scrofa domesticus*. The review studies were divided into two chapters; The first chapter reports on the adulticidal and repellent activity of OEs from 49 plant species, providing an overview of the plant parts used, extraction methods, analytical techniques and major constituents present in the OEs. The other chapter reports the larvicidal activity of OEs of 135 plant species, also emphasizing the plant parts used, extraction methods, chromatographic techniques, major and / or secondary constituents with higher percentage, and the LC₅₀s responsible for larval mortality. from *Ae. aegypti*. The methyl eugenol toxicity test against *D. melanogaster* was performed by the fumigation method and the electrophysiology test from the administration of increasing and cumulative concentrations (1-1000 µM) in pig bronchioles rings, under tension of 1 gF in organ bath, via 60 mM potassium chloride (KCl) and 10 µM acetylcholine (ACh). The results showed that methyl eugenol had toxic action against *D. melanogaster*, with a LC₅₀ of 15.66 ± 1.1 µL. And that the compound also had myorelaxant activity in the tissues (bronchioles), where the IC₅₀ values produced were 25.50 ± 14.93 µM and 12.79 ± 9.57 µM, for the (KCl) and (ACh), respectively. In this work, based on the review studies, it was found that several studies point out the OEs as products that have potential insecticide against *Ae. aegypti*. Providing a promising alternative to replacing synthetic pesticides for vector control. It showed that methyl eugenol has a toxic effect against *D. melanogaster*, and a relaxing effect of the smooth muscle of pig bronchioles was obtained. However, further research is needed to understand the mechanisms involved in both the toxicity and bronchodilation effects produced by the compound.

Key words: Essential oils, methyl eugenol, toxicity, myorelaxant

LISTA DE FIGURAS

REVISÃO DE LITERATURA

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Estrutura química do Isopreno..... | 18 |
| Figura 2 - Ciclo de vida da <i>Drosophila melanogaster</i> | 21 |

RESULTADOS

MANUSCRITO I: Toxicidade do Metil eugenol contra *Drosophila melanogaster* e sua atividade miorrelaxante em bronquíolos isolados de *Sus scrofa domesticus*

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Estrutura química do Metil eugenol..... | 25 |
| Figura 2 - Efeito do Metil eugenol na mortalidade de <i>D. melanogaster</i> | 30 |
| Figura 3 - Efeito do Metil eugenol sobre a habilidade locomotora de <i>D. melanogaster</i> | 32 |
| Figura 4 - Relação entre moscas vivas e alteração na mobilidade..... | 34 |
| Figura 5 - Efeito relaxante do Metil eugenol em tecido de Bronquíolos isolados de <i>Sus scrofa domesticus</i> | 36 |

LISTA DE TABELAS

ARTIGO - Atividade adulticida e repelente de óleos essenciais contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) – uma revisão

Tabela 1 – Famílias, gêneros e espécies de plantas citadas nesta revisão..... 45

Tabela 2 – Espécies de plantas, partes utilizadas, métodos de extração, técnica analítica, constituintes majoritários, bioatividade e referências..... 49

MANUSCRITO II - Atividade larvicida de óleos essenciais contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae).

Tabela 1 - Famílias, gêneros e espécies de plantas citadas nesta revisão..... 63

Tabela 2 - Espécies de plantas e parte utilizadas, métodos de extração, técnicas analíticas, constituintes majoritários/secundários principais, CL₅₀ e referências..... 68

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ACh - Cloridrato de Acetilcolina

AChE - Acetilcolinesterase

ANOVA - Análise de variância

C₁₁H₁₄O₂ – Metil eugenol

CEUA - Comissão de Experimentação e Uso de Animais

CL₅₀ - Concentração letal para causar 50 % de mortalidade em uma população

DEET - N,Ndietyl m-toluamida

1, 2, 3 e 4 DEN – Sorotipos do vírus da dengue

EPA - *Environmental Protection Agency* (Agência de Proteção Ambiental)

FID - *Flame Ionization Detector* (Detector de ionização de Chama)

GC - *Gas Chromatography* (Cromatografia Gasosa)

GC-FID – *Gas Chromatography-Flame Ionization Detector* (Cromatografia Gasosa por Detector de Ionização de Chama)

GC-MS - *Gas Chromatography–Mass Spectrometry* (Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas)

GC-MS-IE-Ion trap - *Chromatography coupled to the mass spectrometer by impact of electrons and ion trap analyzer* (Cromatografia acoplada ao espectrômetro de massas por impacto de elétrons e analisador de armadilha de íons)

HWO – *World Health Organization* (Organização Mundial da Saúde)

IC₅₀ - Concentração de uma substância que inibe 50% do efeito máximo produzido por um agonista

KCl - Cloreto de potássio

MS - *Mass Spectrometry* (Espectrometria de Massa)

NMR: *Nuclear Magnetic Resonance* (Ressonância magnética nuclear)

OEs - Óleos essenciais

OMS – Organização Mundial da Saúde

SPME - *Solid-Phase Microextraction* (Microextração em fase sólida)

TLC - *Thin Layer Chromatography* (Cromatografia em Camada Fina)

TM - Tyrode modificado

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. OBJETIVOS | 16 |
| 2.1 Objetivo geral..... | 16 |
| 2.2 Objetivos específicos..... | 16 |
| 3. REVISÃO DE LITERATURA | 17 |
| 3.1 Óleos Essenciais..... | 17 |
| 3.1.1 Terpenóides..... | 17 |
| 3.1.2 Fenilpropanóides..... | 19 |
| 3.1.2.1 Metil eugenol..... | 19 |
| 3.2 Organismo Modelo <i>Drosophila melanogaster</i> | 20 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 23 |
| 4.1 CAPÍTULO I: Manuscrito - Toxicidade do Metil eugenol contra <i>Drosophila melanogaster</i> e sua atividade miorrelaxante em bronquíolos isolados de <i>Sus scrofa domesticus</i> | 23 |
| Resumo..... | 23 |
| Introdução..... | 24 |
| 2. Materiais e métodos..... | 25 |
| 3. Resultados e Discussão..... | 29 |
| 4. Conclusão..... | 37 |
| Referências..... | 37 |
| 4.2 CAPÍTULO II: Artigo - Atividade adulticida e repelente de óleos essenciais contra <i>Aedes aegypti</i> (Diptera: Culicidae) - uma revisão..... | 42 |
| Resumo..... | 42 |
| Introdução..... | 43 |
| 2. Metodologia..... | 44 |
| 3. Resultados e Discussão..... | 45 |
| 4. Conclusão..... | 53 |
| Referências..... | 54 |
| 4.3 CAPÍTULO III. Manuscrito - Atividade larvicida de óleos essenciais contra <i>Aedes aegypti</i> (Diptera: Culicidae)..... | 60 |
| Resumo..... | 60 |
| Introdução..... | 61 |

| | |
|---|-----------|
| 2. Metodologia..... | 62 |
| 3. Resultados e Discussão..... | 63 |
| 4. Conclusão..... | 79 |
| Referências..... | 79 |
| 5. CONCLUSÕES..... | 93 |
| Referências Bibliográficas..... | 94 |
| ANEXOS..... | 99 |
| ANEXO A: Comprovante de Submissão do Manuscrito: Toxicity of Methyl eugenol against <i>Drosophila melanogaster</i> and its myorelaxant activity in bronchioles isolated from <i>Sus scrofa domesticus</i> | 99 |
| ANEXO B: Artigo Publicado: Adulticide and repellent activity of essential oils against <i>Aedes aegypti</i> (Diptera: Culicidae) – A review..... | 100 |
| ANEXO C: Comprovante de Submissão do Manuscrito: Larvicidal activity of essential oils against <i>Aedes aegypti</i> (Diptera: Culicidae)..... | 101 |
| ANEXO D: Artigo Publicado: Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of <i>Dysphania ambrosioides</i> (L.) Mosyakin & Clemants..... | 102 |
| ANEXO E: Artigo Publicado: Evaluation of antiparasitary, cytotoxic and antioxidante activity and chemical analysis of <i>Tarenaya spinosa</i> (Jacq.) Raf. (Cleomaceae)..... | 103 |
| ANEXO F: Artigo Publicado: Allelopathic Activity of Cactus Used in the Foraging in the Brazilian Semi-arid..... | 104 |
| ANEXO G: Comprovante de Submissão do Manuscrito: Vanillosmopsis arborea CANDEEIRO) Baker: NATURAL SOURCE OF α -BISABOLOL..... | 105 |

INTRODUÇÃO

Este trabalho avalia a toxicidade do metil eugenol *in vivo* utilizando o organismo modelo *Drosophila melanogaster*, investigando também o efeito do mesmo constituinte em modelo *ex vivo* usando bronquíolos de suínos da espécie *Sus scrofa domesticus*. Sendo que os bronquíolos foram coletados de porcos abatidos em frigorífico para o consumo de carne e posteriormente transportados para o laboratório, onde foram feitos os protocolos experimentais. Além do mais, este trabalho disserta sobre o potencial inseticida de compostos botânicos, por meio da realização de dois trabalhos de revisão sobre a atividade inseticida de óleos essenciais contra *Aedes aegypti*.

Sendo assim, esta dissertação foi estruturada em três capítulos, sendo que de início foram apresentados os **OBJETIVOS** deste trabalho, contemplando tanto a parte experimental como também a dos estudos de revisão. Em seguida, no item **REVISÃO DE LITERATURA** é abordado de forma sucinta os principais temas trabalhados nesta dissertação. Já na parte da **METODOLOGIA** está descrito os materiais e métodos empregados para realização tanto dos experimentos como da elaboração dos estudos de revisão.

Nas seções **RESULTADOS E DISCUSSÃO** estão dispostos os trabalhos científicos. De forma que o primeiro trabalho, trata-se de um manuscrito (Capítulo I), intitulado **toxicidade de metil eugenol contra *Drosophila melanogaster* e sua atividade miorrelaxante em bronquíolos isolados de *Sus scrofa domesticus***. O qual foi submetido na revista *Food and Chemical Toxicology*. O segundo trabalho (Capítulo II), trata-se de um artigo de revisão integrativa que foi publicado no *South African Journal of Botany*, tendo como título: ***Adulticide and repellent activity of essential oils against Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) – A review*** (Atividade adulticida e repelente de óleos essenciais contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) – uma revisão). O terceiro (III) capítulo, trata-se de outro manuscrito, o qual foi submetido no *International Journal for Parasitology*, intitulado: **Atividade larvicida de óleos essenciais contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)**.

Por fim no tópico **CONCLUSÕES** são apresentadas as considerações finais de todos os trabalhos científicos e em seguida as **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**, as quais referem-se apenas às citações que foram feitas no item revisão de literatura, uma vez que as outras referências, encontram-se descritas nos respectivos capítulos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito do metil eugenol, em modelos alternativos, através da toxicidade contra *Drosophila melanogaster* e da atividade miorreloxante sobre o músculo liso de bronquíolos isolados de *Sus scrofa domesticus*. Como também, elaborar estudos de revisão sobre a atividade inseticida de óleos essenciais contra *Aedes aegypti*.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliação da mortalidade e geotaxia negativa de *D. melanogaster*, quando exposta ao metil eugenol.
- Investigação do efeito do metil eugenol sobre o tônus muscular em bronquíolos isolados de *Sus scrofa domesticus*.
- Verificação da atividade miorreloxante do metil eugenol em bronquíolos isolados de suínos sob as vias do cloreto de potássio (KCl) e da acetilcolina (ACh).
- Estudos de suporte sobre a atividade adulticida, repelente e larvicida de óleos essenciais contra *Ae. aegypti*.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Óleos Essenciais

Os óleos essenciais (OEs), oriundos de várias plantas aromáticas, são produtos naturais voláteis e caracterizados por um forte cheiro. Podem ser produzidos por todos os órgãos que compõem as plantas, tais como: raízes, flores, botões, galhos, folhas, frutas, caules, sementes, madeira ou casca, e são armazenados em estruturas celulares epidérmicas ou tricomas glandulares, células secretoras, canais e cavidades (BAKKALI *et al.*, 2008).

As plantas que possuem OEs têm sido empregadas desde o início da história da humanidade, como produtos químicos aromáticos, para flavorizar e tratar alimentos e bebidas além de serem, empiricamente, utilizados como conservantes para disfarçar odores desagradáveis ou controlar adversidades sanitárias (FRANZ *et al.*, 2010). Além do mais, os óleos voláteis, são relatados na literatura como produtos que podem apresentar diversas propriedades biológicas como antinociceptivas, antioxidante, anti-inflamatórias, antivirais, anticancerígenas, entre outras (ADORJAN e BUCHBAUER, 2010).

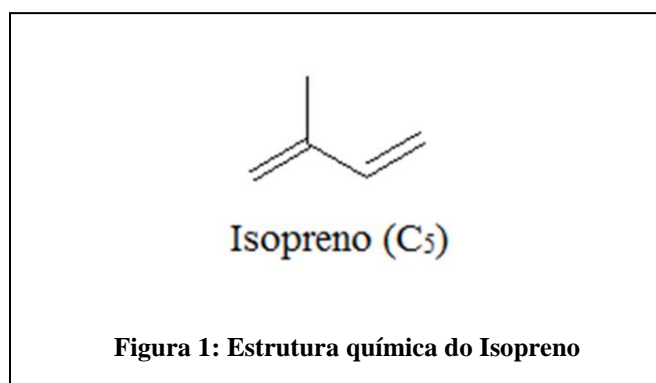
Na natureza, os óleos voláteis exercem um papel relevante na proteção dos vegetais, atuando como antifúngicos, antivirais, antibacterianos e inseticidas. Eles também podem ter capacidade de atração a alguns insetos para possibilitar a dispersão de sementes e pólenes, ou até mesmo atuar como repelentes (BAKKALI *et al.*, 2008).

No que se refere a atividade inseticida destes bioprodutos, vários autores relataram o uso de OEs contra larvas de *Ae. aegypti* (VILLA-RUANO *et al.*, 2015; GOVINDARAJAN *et al.*, 2016, CRUZ *et al.*, 2017; MAR *et al.*, 2018). Também há estudos que demonstraram a atividade dissuasora de oviposição (BEZERRA-SILVA *et al.*, 2016), repelente e ovicida desses compostos contra o vetor (PRAJAPATI *et al.*, 2005).

3.1.1 Terpenóides

Os terpenóides, presentes em OEs, constituem uma ampla variedade de substâncias vegetais, cuja estrutura provém do 2-metilbutadieno, também chamado de isopreno (SIMÕES *et al.*, 2017) (**figura 1**). Estas substâncias por conter oxigênio,

podem apresentar distintas funções químicas, como: éteres, cetonas, álcoois, ácidos, aldeídos, fenóis ou epóxidos terpênicos (FELIPE e BICAS, 2017).



Todos os terpenóides são constituídos pela união de unidades com 5 carbonos (C), no entanto com algumas exceções, possuem um esqueleto com um número de átomos de (C) múltiplo de 5 (NEVES e CUNHA, 2006). As principais classes de terpenos são os monoterpenos (C₁₀) e sesquiterpenos (C₁₅), no entanto existem também os hemiterpenos (C₅), diterpenos (C₂₀), triterpenos (C₃₀) e tetraterpenos (C₄₀) (BAKKALI *et al.*, 2008).

Os monoterpenóides e sesquiterpenóides constituem a maior parte dos componentes dos OEs obtidos por processo de destilação. Outra classe, os diterpenóides, especialmente quando oxigenados, aparecem exclusivamente em óleos obtidos por extração por fluido supercrítico e com solventes (SIMÕES *et al.*, 2017).

Os terpenóides têm despertado grande interesse por parte dos pesquisadores devido a seu potencial para exercer atividades biológicas. A exemplo de aplicações clínicas, em que há uma ampla gama de propriedades biológicas descrita, tais como efeitos antimicrobianos, antivirais, antiparasitários, quimiopreventivos de câncer, anti-inflamatórios, antifúngicos e anti-hiperglicêmicos (PADUCH *et al.*, 2007).

Pesquisas também relatam que estas substâncias apresentam atividade inseticida, como evidencia o estudo realizado por Geris *et al.* (2008) o qual revelou que diterpenóides isolados do óleo-resina de *Copaifera reticulata* mostraram atividade larvicida contra *Ae. aegypti*. Da Silva *et al.* (2016), avaliaram ácidos triterpenóides betulínicos e ursólicos e seus derivados obtidos da casca de *Platanus acerifolia* e cascas residuais de maçã (*Malus domestica*), os quais também mostraram efeitos tóxicos sobre larvas de *Ae. aegypti*.

Além do mais, vários constituintes terpênicos como o timol (TABANCA *et al.*, 2013), α -pineno (LUCIA *et al.*, 2007) e limoneno (SILVA *et al.*, 2018) apresentaram atividade larvicida contra o vetor da dengue. Outro componente, a carvotanacetona mostrou-se extremamente tóxica frente larvas de seis espécies de mosquitos *An. stephensi*, *Ae. aegypti*, *Cx. quinquefasciatus*, *An. subpictus*, *Ae. albopictus* e *Cx. tritaeniorhynchus* (BENELLI *et al.*, 2017).

3.1.2 Fenilpropanóides

Os fenilpropanóides formam uma classe de compostos fenólicos provindos da via do chiquimato que essencialmente possuem 3(C) ligados a um anel benzóico (NEVES e CUNHA, 2006). Os compostos aromáticos, presentes em OEs, são derivados dos fenilpropanos, com ocorrência menos frequente que os terpenos. Estes compostos compreendem: fenóis, derivados metoxi, aldeído, álcool e compostos de metilenodioxí (BAKKALI *et al.*, 2008). As principais fontes botânicas destes compostos são: cravo, canela, noz-moscada, anis estrelado, erva-doce, salsa, estragão, sassafrás e determinadas famílias de plantas como a Lamiaceae, Apiaceae, Rutaceae, Myrtaceae (BAKKALI *et al.*, 2008).

Os principais fenilpropanóides que foram identificados no óleo de certas espécies de plantas são: o metil eugenol, anetol, cinamato de metila, elemicina, chavicol, metil chavicol, apiol, miristicina, dilapiol, estragol, eugenol entre outros (SANGWAN *et al.*, 2001).

3.1.2.1 Metil eugenol

Dentre os fenilpropanóides, o composto metil eugenol ($C_{11}H_{14}O_2$), é um constituinte presente em muitas plantas espécies de plantas, a exemplo de *Croton nepetaefolius* (LIMA *et al.*, 2013), *Asarum heterotropoides* (PERUMALSAMY *et al.*, 2009), e *Peperomia hispidula* (ARRIETA *et al.*, 2018). Este composto pode apresentar uma variedade de propriedades biológicas, a exemplo de atividade inseticida, por possuir potencial para desempenhar ação repelente (DU *et al.*, 2014), toxicidade fulmigante (LIU *et al.*, 2013), como também efeito tóxico contra adultos (HUANG *et al.*, 2002) e ninfas (GAIRE *et al.*, 2017) de insetos.

Além da atividade inseticida, estudos indicam que o metil eugenol apresenta propriedades farmacológicas como efeitos miorelaxante (MAGALHÃES *et al.*, 1998), atividade gastroprotetora (SÁNCHEZ-MENDOZA *et al.*, 2015), antidepressivas (NORTE *et al.*, 2005) anestésico (CARLINI *et al.*, 1981) entre outras.

3.2 Organismo Modelo *Drosophila melanogaster*

Drosophila melanogaster é um organismo pertencente ao Filo arthropoda; Classe insecta; Ordem díptera; Família drosophilidae e Gênero *Drosophila*, conhecida popularmente por “mosca da fruta” ou corretamente como “mosca do vinagre” (PEREIRA *et al.*, 2008).

No seu ciclo de vida (**figura 2**), a *Drosophila* passa pelo estágio de ovo, advindo a embriogênese em torno de um dia. Eclode originando o 1º estágio larvar, que ao fim de um dia desenvolve-se para larva de 2º estágio, decorrido mais um dia, transforma-se em 3º estágio larvar, aumentando de tamanho ao longo de três dias, passando então para o estágio de pupa (demora aproximadamente cinco dias), a qual eclode em mosca adulta, que possui expectativa média de vida de 60 dias (GOMES, 2001).

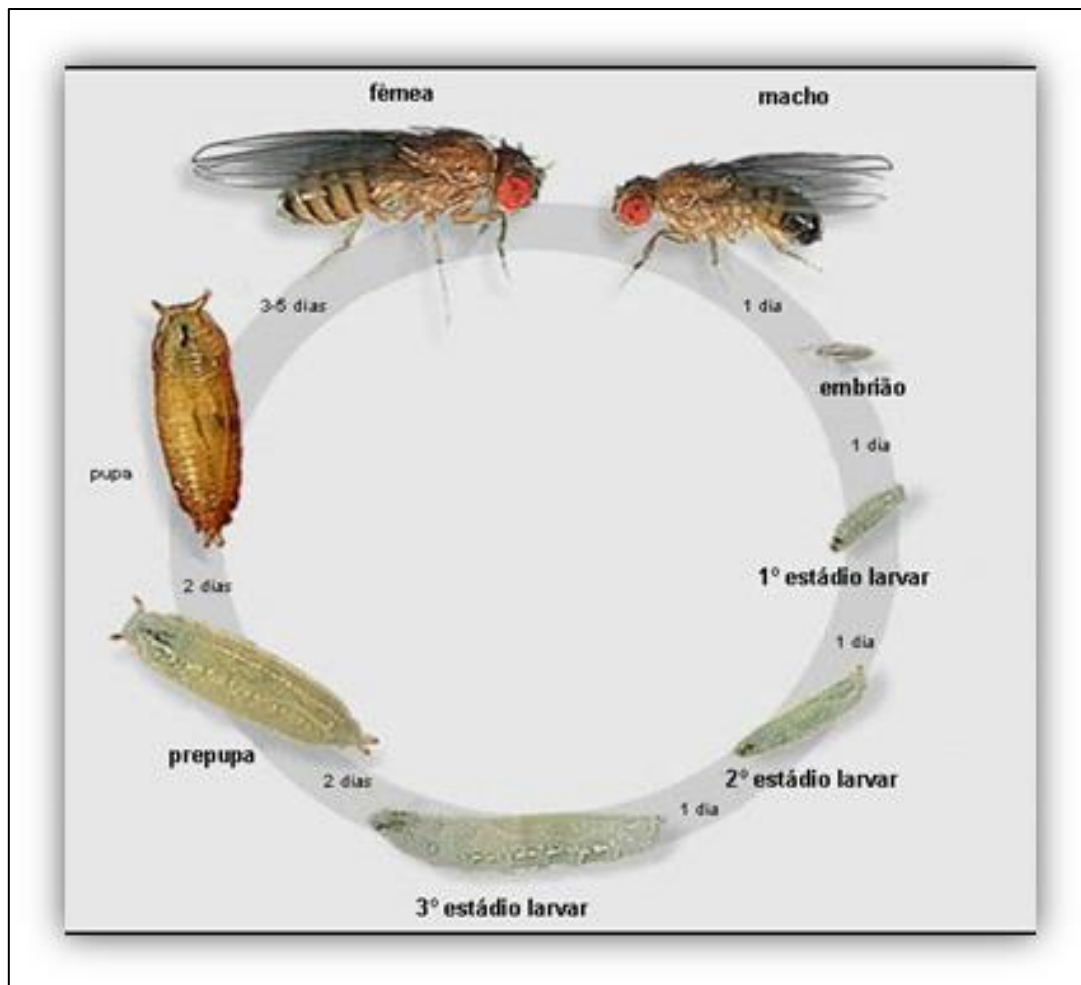


Figura 2: Ciclo de vida da *Drosophila melanogaster*. Fonte: LUZ, 2010.

Quanto a sua dieta, a *Drosophila* possui um hábito alimentar baseado principalmente em bactérias, fungos e fermentos. Algumas espécies vão procurá-los em carnes deterioradas, vegetais apodrecendo, frutas fermentadas, cogumelos ou em cascas de árvores (FREIRE-MAIA e PAVAN, 1949).

Este artrópode vem sendo utilizado em muitas pesquisas laboratoriais por apresentar uma série de vantagens, entre as quais estão: reduzido custo de criação e agilidade nos estudos quando relacionados a modelos convencionais baseados em mamíferos (PANDEY e NICHOLS, 2011). Tanto que, permanece na vanguarda da biologia, onde técnicas genéticas e outros achados são frequentemente esclarecidos primeiro no inseto para depois serem revelados em sistemas de mamíferos (PANDEY e NICHOLS, 2011).

D. melanogaster é um excelente modelo para pesquisas experimentais no campo genético, por possuir características como: ínfimas dimensões; fácil manuseio, conservação e alimentação; ciclo de vida reduzido; fácil distinção entre os sexos; ampla

variedade de caracteres de simples distinção e apenas quatro pares de cromossomos (PEREIRA, 2008).

As primeiras pesquisas com a mosca do vinagre como organismo modelo para esclarecer mecanismos de transmissão de características e determinar as relações entre genes e fenótipos aconteceram em 1910, quando Thomas Hunt Morgan, publicou na Revista *Scienci* os resultados de pesquisas com cruzamento de *D. melanogaster* (SEPEL e LORETO, 2010). Este inseto é intensamente estudado, tanto que no ano 2000, seu genoma foi completamente sequenciado (GOMES, 2001).

Além de estudos relacionados ao campo genético, este organismo também é utilizado em pesquisas associadas à infecção. Uma vez que a *Drosophila* pode ser naturalmente e experimentalmente infectada por uma ampla diversidade de parasitas e patógenos, como fungos, nematóides, bactérias, vespas parasitóides e vírus (KHALIL *et al.*, 2015).

D. melanogaster também é utilizada como modelo biológico em outras modalidades de experimento a exemplo de efeitos antimutagênicos (PATENKOVIC *et al.*, 2009), recombinogênico (ORSOLIN *et al.*, 2012), atividade genotóxica (MADEMTZOGLOU *et al.*, 2013) e detecção de praguicidas (NARCISO e NAKAGAWA, 2009). Além do mais, é empregada em bioensaios de toxicidade para indentificação de produtos naturais com efeito inseticida ou larvicida (MURILLO-ARANGO *et al.*, 2013; SUAZO *et al.*, 2012).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CAPÍTULO I – Manuscrito

Toxicidade do Metil eugenol contra *Drosophila melanogaster* e sua atividade miorrelaxante em bronquíolos isolados de *Sus scrofa domesticus*

Resumo

Na busca por métodos alternativos à substituição de inseticidas sintéticos, os produtos naturais oriundos de plantas são investigados por possuir componentes químicos com potencial inseticida. Dentre os compostos botânicos, encontra-se o fenilpropanóide metil eugenol, que tem sido estudado do ponto de vista medicinal e toxicológico. A partir deste pressuposto, os objetivos desse trabalho foram avaliar a ação tóxica do metil eugenol contra *Drosophila melanogaster* e o efeito miorrelaxante, deste constituinte, em bronquíolos isolados de suínos da espécie *Sus scrofa domesticus*. O teste de toxicidade foi realizado pelo método de fumigação e a atividade miorrelaxante a partir da administração de concentrações crescentes e cumulativas (1-1000 μM) em anéis de bronquíolos de porcos, sob tensão de 1 gF em banho de órgãos, sob a vias do cloreto de potássio (KCl) 60 mM e da acetilcolina (ACh) 10 μM . Os resultados mostraram que o metil eugenol teve ação inseticida contra *D. melanogaster*, com uma CL_{50} de $15,66 \pm 1,1 \mu\text{L}$. O composto também apresentou atividade miorrelaxante nos tecidos (bronquíolos), com valores médios e desvios padrão de IC_{50} de $25,50 \pm 14,93 \mu\text{M}$ e $12,79 \pm 9,57 \mu\text{M}$, para a via do (KCl) e da (ACh), respectivamente. Esses resultados apontam que o metil eugenol apresenta efeito tóxico contra *D. melanogaster*, e que obteve-se um efeito relaxante da musculatura lisa usando bronquíolos de porcos.

Palavras chaves: Métodos alternativos, Metil eugenol, Toxicidade, Miorrelaxante

Introdução

Os produtos naturais, oriundos de plantas, como óleos essenciais (OEs) ou seus constituintes isolados, são amplamente investigados por apresentarem potencial tóxico contra insetos, como vetores de doenças (Chellappandian et al., 2018; Silva et al., 2018) e/ou pragas agrícolas (Scopel et al., 2018; Mercês et al., 2018).

A grande maioria dos constituintes dos óleos voláteis apresenta estrutura terpenóide ou fenilpropanóide (Simões et al., 2017). Entre os fenilpropanóides encontra-se o composto metil eugenol, análogo do composto eugenol, que está presente na composição química de muitas plantas, a exemplo de *Croton nepetaefolius* (Lima et al., 2013), *Asarum heterotropoides* (Perumalsamy et al., 2009), *Peperomia hispidula* (Arrieta et al., 2018), e outras espécies de plantas aromáticas (Lima et al., 2000).

Entre as propriedades biológicas desempenhadas pelo metil eugenol, destaca-se o seu potencial para exercer ação repelente (Du et al., 2014), toxicidade fulmigante (Liu et al., 2013), como também efeito tóxico contra adultos (Huang et al., 2002) e ninfas (Gaire et al., 2017) de insetos. Além da atividade inseticida, estudos indicam que o metil eugenol apresenta propriedades farmacológicas como efeito miorelaxante (Lima et al., 2000), atividade gastroprotetora (Sánchez-Mendoza et al., 2015), antidepressivas (Norte et al., 2005) entre outras.

Em geral, para avaliar a eficácia, segurança e/ou potenciais implicações de novos produtos químicos à saúde humana são necessários testes em animais. (Stokes, 2002). Os modelos de animais vertebrados bastante utilizados e estudados por vários pesquisadores são ratos Wistar (Kobayashi et al., 2015; Barbosa et al., 2017); camundongos Swiss (Dias et al., 2007) e cobaias como porquinhos da Índia (Keyhanmanesh et al., 2010).

Visando a substituição de vertebrados, os métodos alternativos de pesquisa têm sido utilizados por pesquisadores. Um organismo modelo bastante empregado é a mosca da fruta, *Drosophila melanogaster*. Este artrópode vem sendo utilizado em muitos estudos por apresentar uma série de vantagens, entre as quais estão: reduzido custo de criação e agilidade nos estudos quando relacionados a modelos convencionais baseados em mamíferos (Pandey e Nichols, 2011). Entre as aplicações experimentais com este artrópode, destaca-se a realização de testes com compostos vegetais, para detecção de inseticidas naturais (Murillo-Arango et al., 2013; Suazo et al., 2012; Bezerra et al., 2017).

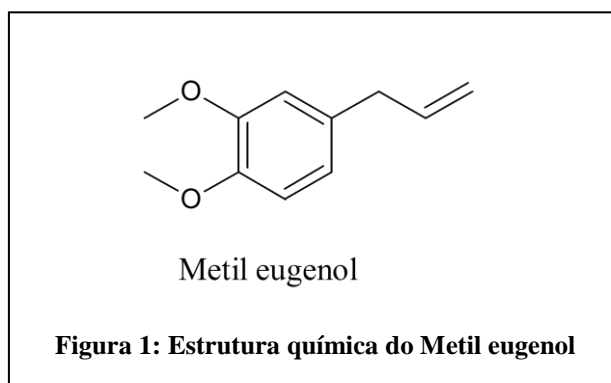
Baseado na importância do uso de metodologias alternativas em experimentos laboratoriais, neste trabalho, utilizou-se o organismo modelo *D. melanogaster* em testes de toxicidade. E também visando obedecer a regra dos 3 Rs (*replacement, reduction, refinement*) (Brasil, 2016), utilizou-se o tecido de bronquíolos de suínos da espécie *Sus scrofa domesticus* (Large White), em testes de eletrofisiologia. Os bronquíolos foram coletados de porcos abatidos em frigorífico para o consumo de carne o que caracteriza um modelo alternativo, uma vez que, os animais utilizados, não são eutanasiados exclusivamente para a efetivação da pesquisa.

Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito do metil eugenol, em modelos alternativos, através da toxicidade contra *D. melanogaster* e a atividade miorelaxante, por meio da via do potássio KCl (60 mM) e da via colinérgica (ACh 10 μ M), sobre o músculo liso de bronquíolos isolados de *Sus scrofa domesticus*.

2. Materias e Métodos

2.1 Obtenção do composto

O fenilpropanóide metil eugenol (**Figura 1**) foi obtido da SIGMA Chemical Co., St. Louis, U.S.A. e mantido armazenado sob refrigeração a -5 °C até ser utilizado nos testes de toxicidade e de eletrofisiologia.



2.2 Ensaio de toxicidade, *in vivo*, com modelo de *Drosophila melanogaster*

2.2.1 Estoque e criação

Moscas da espécie *D. melanogaster* (estirpe de Harwich) foram obtidas do *National Species Stock Center*, Bowling Green, OH. As moscas foram criadas em garrafas de vidro de 330 mL (15 cm de altura e 6,5 cm de diâmetro) cultivadas com o meio contendo: (83 % de massa de milho, 4 % de açúcar, 4 % de leite liofilizado, 4 % de farelo de soja, 4 % de farelo de trigo e 1 % de sal), 1 g de Nipagin (Metilparabeno) e 1 mL de solução contendo *Saccharomyces cerevisiae*. As moscas foram criadas a temperatura de 25 °C e umidade relativa do ar de 60 % (Cunha et al., 2015). Todas as experiências foram realizadas com a mesma estirpe.

2.3 Exposição do composto e ensaio de toxicidade

2.3.1 Experimentos com *Drosophila melanogaster*

A exposição das moscas ao metil eugenol foi realizada por um protocolo de fumigação proposto por Cunha et al. (2015). Em que moscas adultas (machos e fêmeas) foram colocadas em recipientes de vidro de 130 cm³, contendo no fundo um papel de filtro embebido com 1 mL de sacarose a 20 % em água destilada. Uma contra-tampa de polipropileno tereftalato (PET) foi introduzida na tampa de rosca do recipiente, na qual um papel de filtro foi fixado no lado interno da tampa para aplicação das diferentes concentrações do composto, permitindo conseqüentemente a sua volatilização. Desta forma, as moscas se alimentam da solução de sacarose no fundo dos recipientes, enquanto que o composto volatilizar-se a fim de alcançar o sistema respiratório do inseto. Os recipientes receberam os seguintes tratamentos: 1 mL de sacarose a 20 % em água destilada (controle) e as concentrações de 5, 10, 20 e 40 µL do metil eugenol. O teste foi desenvolvido em triplicata onde cada “n” era composto por dois recipientes, e em cada, foram colocadas 20 moscas. As leituras de sobrevivência das moscas foram realizadas às 3, 6, 12, 24, 36 e 48 horas após o início do experimento.

2.4 Ensaio locomotor

O dano a capacidade locomotora foi determinado pelo ensaio de geotaxia negativa, descrito por Coulom e Birman, (2004). Onde, cada grupo de moscas vivas expostas ao metil eugenol, foram conduzidas para o fundo do recipiente e posteriormente registrou-se o número de moscas que subiram na coluna do vidro do recipiente a uma altura acima de 5 cm, em um intervalo de tempo de 5 segundos. Este procedimento foi repetido duas vezes a intervalo de um minuto, em cada recipiente, durante os horários de leitura.

2.5 Verificação das alterações eletrofisiológicas

2.5.1 Ensaio com bronquíolos de *Sus scrofa domesticus*

O tecido de bronquíolos de suínos adultos da espécie *Sus scrofa domesticus* (massa corpórea entre 80 – 100 Kg e faixa etária entre 6 – 8 meses) foram coletados no Frigorífico Industrial do Cariri – Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil. Foram obtidos um total de 18 fragmentos de pulmões e distribuídos em protocolos com 3 animais. Todos os animais assim como sua carne e vísceras, antes e depois do abate, foram inspecionados por médicos veterinários, atestando a sanidade do animal.

Durante o transporte para o laboratório, os bronquíolos foram colocados em solução gelada Tyrode modificado (TM), a qual apresenta a seguinte composição em mM: NaCl (136); KCl (5,0); MgCl₂ (0,98); NaH₂PO₄ (0,36); NaHCO₃ (11,9); CaCl₂ (2,0) e Glicose (5,5). E pH ajustado para 7,4 por meio de HCl 1 M e/ou NaOH 1 M. O transporte dos fragmentos foi realizado em caixa térmica com a temperatura variando entre 4 à 8 °C.

No laboratório, os ramos dos bronquíolos do lobo inferior do pulmão foram dissecados e livres de tecidos anexos. Logo após os bronquíolos foram cortados em anéis (comprimento de 3-5 mm e diâmetro de 1-2 mm), os quais foram horizontalmente suspenso entre dois ganchos de aço inoxidável em forma de L e montados em câmara de banho de órgão isolado com capacidade para 10 mL da solução de TM, mantidos sob contínua aeração por borbulhamento de ar, regulação do pH (7,4) e temperatura (37 °C).

A preparação foi uma extremidade conectada a um transdutor de força através de uma haste móvel, e a outra extremidade a uma base fixa do equipamento (banho de

órgãos). As medidas das respostas musculares mecânicas (geração de relaxamento ou força) foram transformadas pelo transdutor em sinal elétrico. O transdutor foi conectado a um amplificador diferencial (DATAQ, modelo PM-1000, USA), e este à entrada de uma placa conversora analógica digital (DATAQ DI-200) instalada em um computador, cujos dados coletados foram convertidos em traçados e armazenados em arquivos através do software WINDAQ (DATAQ Instrumentos, Inc. USA), para uma posterior análise. Os anéis de bronquíolos isolados foram submetidos a uma tensão de 1 gF (grama força), e mantido por um período de estabilização de 1 hora com renovação do TM a cada 15 minutos, tempo necessário para a adaptação da preparação às novas condições.

Para avaliação do efeito do metil eugenol, foi obtido duas curvas concentração-resposta do agente contraturante KCl à 60 mM (K60), provando a viabilidade do tecido, para dar continuidade, uma terceira contração foi evocada com o agente contraturante a depender da via a ser analisada: via do potássio KCl (60 mM) ou via colinérgica (ACh 10 μ M). Em seguida sobre essa terceira contração foi adicionada doses subsequentes e cumulativas do metil eugenol, nas concentrações de: 1, 3, 10, 30, 100, 300, 600 e 1.000 μ M, em experimentos distintos, em seguida foram feitas lavagens sucessivas com TM tendo a finalidade de desimpregnar o metil eugenol do tecido bronquiolar para posterior indução de contração com K60 para observar a recuperação dos bronquíolos. Somente os experimentos com contrações reproduzíveis foram considerados viáveis para a realização dos ensaios.

Todos os testes foram feitos em triplicata, seguidos do seu controle, o qual foi submetido às mesmas situações e aos mesmos protocolos de ensaios. A preparação dos controles receberam apenas a solução de TM, nas mesmas proporções usadas na preparação dos experimentos

2.6 Análise Estatística

Os resultados dos dados obtidos nos testes de eletrofisiologia foram representados pela Média \pm Desvio Padrão (D.P). Os gráficos foram produzidos através do *software Sigma Plot* 11.0 para análise estatística. Para comparação de dois grupos, foi realizado o *teste t* pareado; para mais de dois grupos experimentais, ANOVA seguido de técnica de contraste (testes paramétricos), conforme apropriado. Foram considerados estatisticamente significantes os resultados que mostraram níveis de

significâncias dos testes menores que 5% ($p < 0,05$). As IC_{50} foram calculadas por interpolação semilogarítmica e ajuste sigmoide através do *software Sigma Plot 11.0*, sendo considerado neste estudo como a concentração da substância com capacidade para produzir 50 % do seu efeito inibitório máximo.

No teste de toxicidade, os dados foram expressos como Média \pm E.P., através do programa *software GraphPad Prism 7.0*, realizando teste ANOVA de duas vias, e em seguida teste de múltipla comparação de Tukey.

3. Resultados e Discussão

3.1 Atividade inseticida do Metil eugenol contra *Drosophila melanogaster*.

A avaliação da toxicidade do metil eugenol contra *D. melanogaster* mostrou que houve ação inseticida. Onde a concentração letal média (CL_{50}) estimada foi de $15,66 \pm 1,1 \mu\text{L}$, após 48 h de exposição das moscas ao composto.

Os resultados mostraram que não houve mortalidade nos grupos controle durante todos os intervalos de tempo da realização do experimento (**Figura 2**). Verificou-se que a toxicidade do metil eugenol na concentração de $40 \mu\text{L}$ foi a mais potente, uma vez que começou a diferir estatisticamente do controle a partir das primeiras 6 h da exposição das moscas ao composto e que ao longo do tempo (12, 24, 36 e 48 h) tornou-se mais eficaz demonstrando alta mortalidade.

A concentração de $20 \mu\text{L}$ diferiu estatisticamente do controle após 24 h de exposição ao composto, assim como também nos intervalos de 36 e 48 h, no entanto demonstrou uma moderada toxicidade quando comparada a maior concentração. Já as concentrações de 10 e $5 \mu\text{L}$ demonstraram pouco efeito tóxico. Estes resultados indicam que o metil eugenol, dependendo da concentração e do tempo de exposição, pode ser tóxico ao ser inalado pelas moscas através do aparelho respiratório.

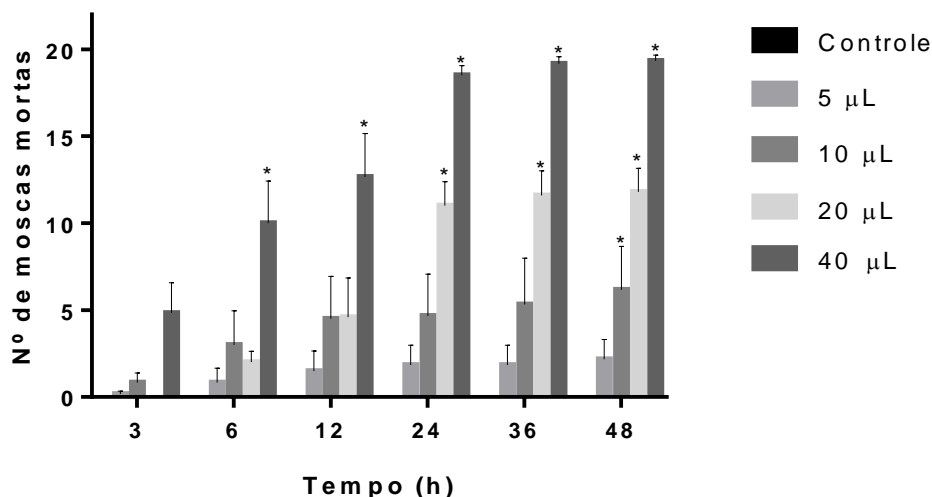


Figura 2: Efeito do Metil eugenol na mortalidade de *D. melanogaster*. A sobrevivência foi analisada nos momentos indicados. Os resultados são expressos como média \pm E.P., do número de moscas após cada período de exposição. (*) diferiu estatisticamente do controle.

Embora não tenhamos encontrado estudos que descrevam a atividade inseticida do metil eugenol contra *D. melanogaster*. Na pesquisa desenvolvida por Zhang et al. (2016), com 40 compostos voláteis, dentre eles o eugenol e isoeugenol exibiram atividade fumigante contra o artrópode modelo, em 24 h de exposição das moscas aos compostos.

A literatura também relata que o metil eugenol apresentou efeito tóxico contra outras espécies de insetos. Liu et al. (2013) observaram que o metil eugenol, presente no óleo essencial dos rizomas de *Acorus calamus*, exibiu toxicidade fumigante contra adultos de *Liposcelis bostrychophila* em uma CL_{50} de 92,21 $\mu\text{g/L}$ ar. No estudo realizado por Huang et al. (2002), os compostos eugenol, isoeugenol e metil eugenol, mostraram toxicidade de contato contra dois insetos coleópteros (*Sitophilus zeamais* e *Tribolium Castaneum*). O metil eugenol também exerceu toxicidade de contato contra *Periplaneta americana* (L.) (Nghoh et al., 1998), e ninfas de *Blatta lateralis* (Walker) (Gaire et al., 2017). Esses achados corroboram com o presente trabalho, demonstrando o potencial tóxico do composto em estudo.

Pesquisas apontam que OEs oriundos de plantas que apresentaram em sua composição o fenilpropanoide metil eugenol, também demonstraram efeitos tóxicos contra insetos, desempenhando atividade adulticida e larvicida. Lima et al. (2014) relataram que o óleo essencial de *Ocotea odorifera*, no qual continha o composto metil eugenol (81,2 %), exibiu atividade tóxica sobre o pulgão verde *Schizaphis graminum*.

Recentemente, Da Rocha Voris et al. (2018) demonstraram que o óleo volátil de *Pimenta dioica*, onde o metil eugenol esteve presente como componente majoritário (55 %), apresentou toxicidade contra larvas e adultos de *Aedes aegypti*.

No estudo desenvolvido por Chu et al. (2012), o óleo essencial de *Amethystea caerulea* mostrou toxicidade de contato sobre *D. melanogaster* com uma DL₅₀ de 5,18 µg por adulto, e forte efeito tóxico fumigante contra o gorgulho do milho *Sitophilus zeamais* (CL₅₀ de 25,39 µg/mL de ar). O eugenol (5,8 %) esteve presente na composição química deste óleo volátil.

Dessa forma, a atividade inseticida de OEs pode está relacionada aos seus constituintes químicos, os quais podem está atuando sinergicamente para promover a ação tóxica. Assim, com base nos resultados deste trabalho, os óleos voláteis que apresentarem o metil eugenol na sua composição podem possuí efeito tóxico associado ao composto. Recentemente, Buentello-Wong et al. (2016) relataram que o óleo essencial de *Eugenia caryophyllus* apresentou toxicidade sobre a mosca da fruta mexicana *Anastrepha ludens* (CL₅₀ de 3529 ppm). Os autores atribuíram que o efeito tóxico poderia ser devido ao eugenol (77,58 %), principal constituinte do óleo.

3.2 Efeito do Metil eugenol sobre a geotaxia de *D. melanogaster*

A atividade locomotora foi determinada como comportamento negativo da geotaxia. Quanto ao dano que o composto causou na capacidade de locomoção das moscas, verificou-se que a concentração de 40 µL foi a mais eficaz, diferindo do controle em todas as horas da realização do experimento. Observou-se que as concentrações de 10 e 20 µL a partir das 6 h, também diferiu do controle. Já na concentração de 5 µL a mobilidade das moscas foi pouco afetada, visto que ao longo do tempo, não houve uma interferência estatisticamente significativa do composto na locomoção das moscas (**Figura 3**).

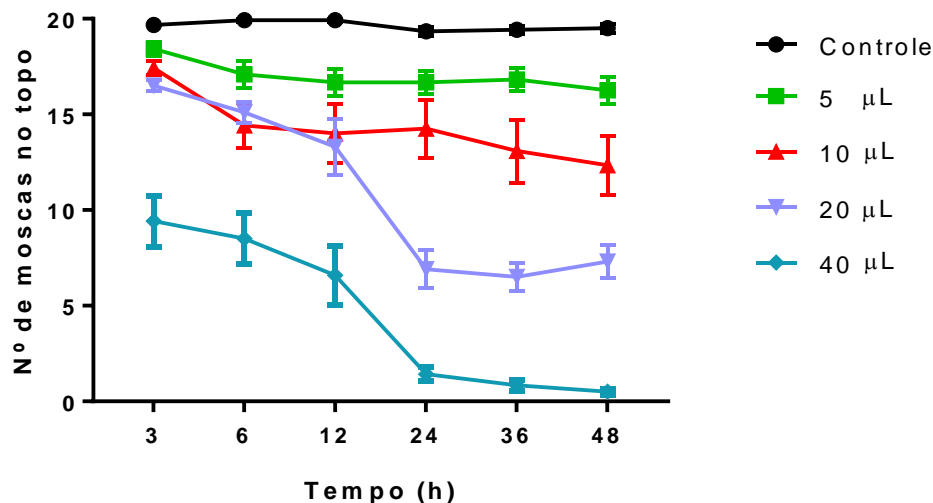


Figura 3: Efeito do Metil eugenol sobre a habilidade locomotora de *D. melanogaster*. Os resultados são expressos como média \pm E.P., do número de moscas capazes de subir uma coluna de vidro marcada, conforme descrito anteriormente em cada tempo de exposição.

Quando se comparou as moscas vivas com sua mobilidade (**Figura 4**). Observou-se que na concentração de 40 μ L, nas primeiras 3 h houve uma grande perda da locomoção, e que ao longo do tempo elas foram sendo afetadas pelo composto, de modo que às 48 h as moscas com vida apresentaram grande dificuldade locomotora.

Apesar de não termos encontrado estudos que relatem prejuízos comportamentais à geotaxia negativa ocasionados pelo metil eugenol contra *D. melanogaster*. Pesquisas apontam que outros derivados botânicos demonstraram atividade contra a locomoção deste artrópode. Bezerra et al. (2017) observaram que o óleo essencial de *Lantana montevidensis* mostrou atividade inseticida fumigante e apresentou danos ao aparelho locomotor das moscas.

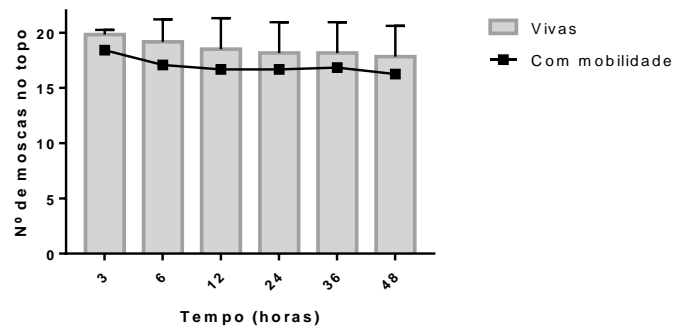
De acordo com Pinho et al. (2014) o óleo essencial de *Psidium guajava* causou mortalidade à mosca das frutas por fumigação, e afetou a sua atividade locomotora, tanto que às 48 h de exposição, as maiores concentrações do óleo, ocasionaram quase a perda total da capacidade motora no inseto. Outros pesquisadores também relataram o uso de OEs, oriundos de vegetais, que ocasionaram letalidade e comprometimento da capacidade locomotora em *D. melanogaster* (Cunha et al., 2015; Bezerra et al., 2017).

Além dos óleos voláteis, extratos botânicos também são relatados na literatura como inseticidas naturais alternativos. Segundo Pinho et al. (2014) o extrato hidroetanólico de folhas de *Duguetia furfuracea* causou mortalidade e também déficit locomotor no organismo modelo *D. melanogaster*.

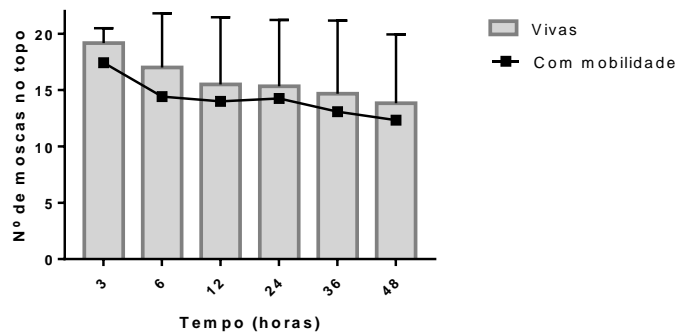
O mecanismo de toxicidade e comprometimento à capacidade locomotora, produzido por muitos compostos e/ou óleos essenciais pode está associado a diminuição da atividade da acetilcolinesterase (AChE) e danos oxidativos. Recentemente Pavela et al. (2018), relataram que o óleo essencial de *Dysphania ambrosioides*, constituído principalmente por peróxido de monoterpene ascaridol (61,4 %) e *p*-cinenol (29,2 %), mostrou efeito tóxico contra a mosca doméstica (*Musca domestica* L.) e como possível modo de ação, acarretou inibição da AChE. No entanto, nesse mesmo estudo, o óleo essencial de *Clausena anisata*, composto principalmente por (*E*)-anetole (64,6 %) e (*E*)-metil isoeugenol (16,1 %), não foi efetivo para inibição da AChE. De acordo com os autores este efeito pode está associado aos diferentes perfis químicos dos OEs.

Abolaji et al. (2014), ao avaliarem a toxicidade do 4-vinilciclohexeno, em *D. melanogaster*, sugeriram que o mecanismo de toxicidade do composto estava associado ao dano oxidativo e possíveis consequências neurotóxicas por conta da redução na atividade da AChE, e deficiências comportamentais no aparelho locomotor. Assim, há possibilidade de que a ação tóxica do composto em estudo (metil eugenol), também possa está atuando na diminuição da AChE; provocando estresse oxidativo e/ou interferindo em outros alvos/receptores bioquímicos.

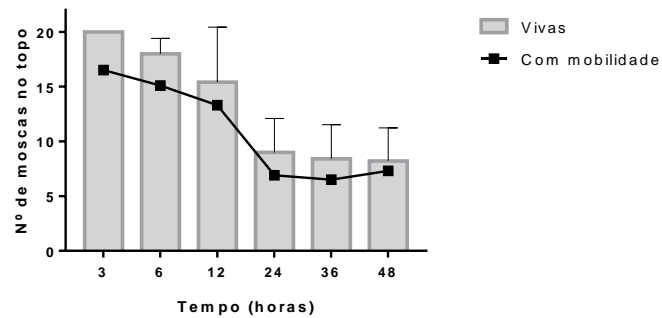
Comparação entre moscas vivas e com mobilidade 5 μ L



Comparação entre moscas vivas e com mobilidade 10 μ L



Comparação entre moscas vivas e com mobilidade 20 μ L



Comparação entre moscas vivas e com mobilidade 40 μ L

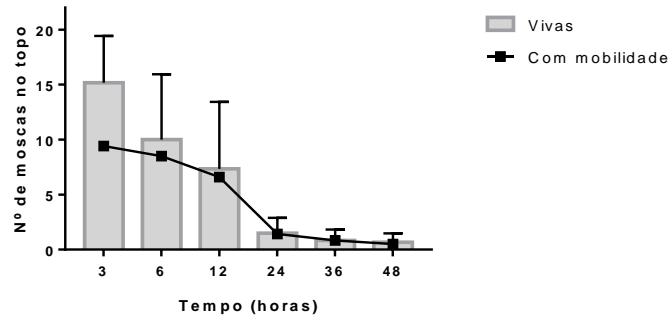


Figura 4: Relação entre moscas vivas e alteração na mobilidade. Em linha o número de moscas que chegaram ao topo nos intervalos de tempo (3 – 48 h) de exposição ao metil eugenol (5, 10, 20, 40 μ L) e no histograma o número de moscas vivas.

3.3 Atividade bronco dilatadora do Metil eugenol

Este trabalho também avaliou o efeito do metil eugenol em outro modelo alternativo (bronquíolos de *Sus scrofa domesticus*) que teve como objetivo verificar as respostas provocadas pelo composto para investigações futuras. Os resultados mostraram que tanto na via do Potássio (K^+) como na via da Acetilcolina (ACh), o composto apresentou uma considerável atividade miorrelaxante.

Para avaliar a influência do metil eugenol, sobre contrações induzidas por K^+ e ACh foi administrada concentrações crescentes e cumulativas do composto (1, 3, 10, 30, 100, 300, 600 e 1000 μM), previamente contraídos por KCl (60 mM) ou ACh (10 μM). Tanto na via do K^+ como na da ACh verificou-se que conforme o aumento da aplicação das dosagens do composto, de forma concentração-dependente, o tecido foi relaxando, este efeito foi estatisticamente significativo a partir da concentração de 3 μM para ambas as vias. As IC_{50} produzidas pelo metil eugenol, para as via do K^+ e da ACh, foram de $25,50 \pm 14,93 \mu M$ e $12,79 \pm 9,57 \mu M$, respectivamente (**Figura 5**).

Neste trabalho o metil eugenol apresentou uma considerável atividade bronco dilatadora, pois conseguiu inibir de forma significativa as contrações dos tecidos de bronquíolos de porcos induzidas por KCl e ACh. Assim, do ponto de vista farmacológico, o composto pode ser considerado como um agente miorrelaxante. Nos dois protocolos o efeito mostrou-se reversível com a lavagem do tecido para remoção do metil eugenol, evidenciando que o composto não estava sendo letal para as células musculares lisas, uma vez que houve a completa recuperação do tecido. A atividade relaxante de compostos botânicos sobre tecido liso respiratório foi relatada em outros estudos (Hazekamp, Verpoorte e Panthong, 2001; Leal et al., 2006).

O efeito miorrelaxante apresentado pelo metil eugenol está de acordo com descobertas anteriores, a exemplo da pesquisa realizada por Magalhães et al. (1998), na qual o composto produziu relaxamento no tônus do íleo isolado de porquinho da índia. Lima et al. (2000), relataram também que o metil eugenol relaxou a musculatura lisa do íleo isolado da mesma cobaia, a partir da inibição de contrações induzidas por ACh, K^+ 60 mM e Histamina com valores de IC_{50} de $82,2 \pm 19,4 \mu M$, $65,0 \pm 13,3 \mu M$ e $124,4 \pm 12,2 \mu M$, respectivamente. Além disso, os autores apontam que o efeito produzido é independente do potencial de membrana.

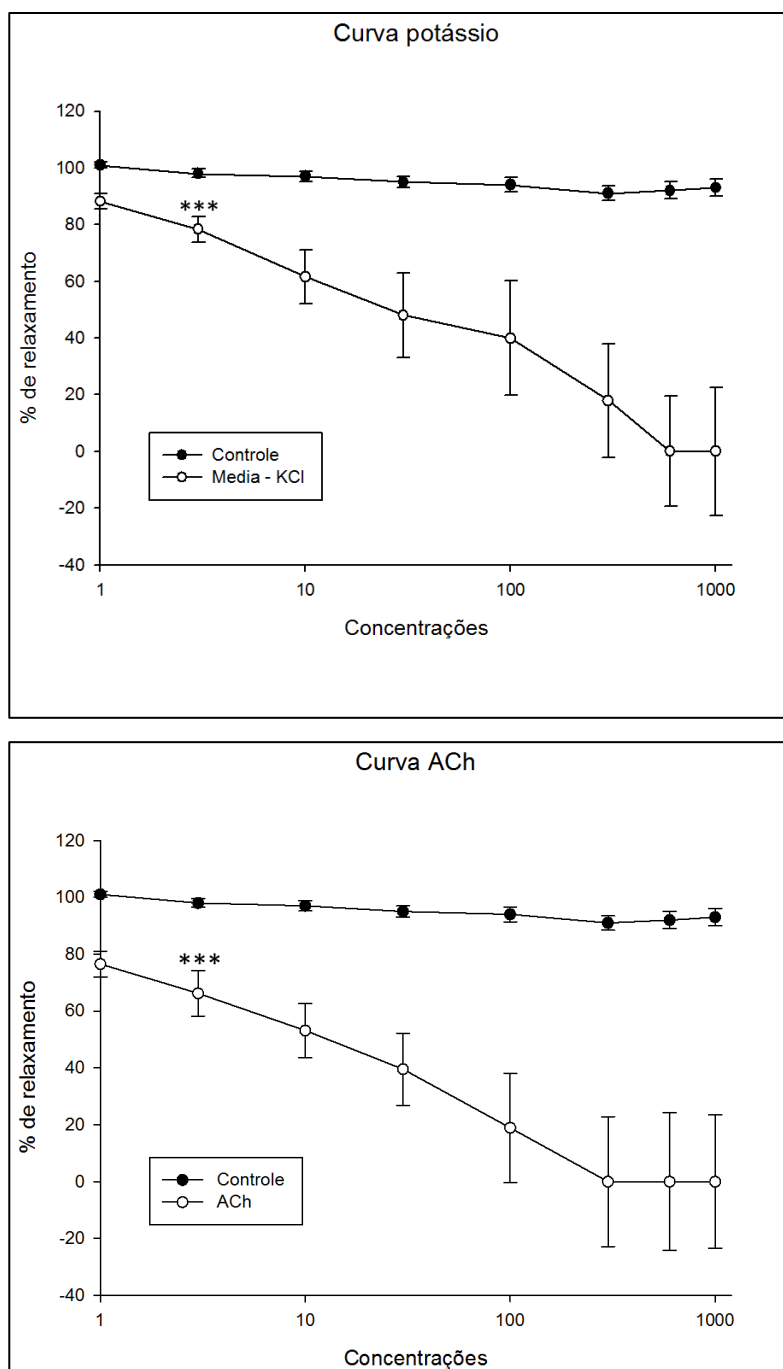


Figura 5: Efeito relaxante do Metil eugenol em tecido de Bronquíolos isolados de *Sus scrofa domesticus*. Curva Potássio: Concentração-efeito do metil eugenol, (1-1000 μM), sob contração induzida por KCl (60 mM) em bronquíolos isolados de suíno. **Curva Acetilcolina:** Concentração-efeito do metil eugenol (1–1000 μM) sob contração provocadas por ACh (10 μM) em bronquíolos isolados de suíno. Os valores são expressos como média \pm D.P., ($p < 0,05$, one-way ANOVA seguido por Holm-Sidak), onde N representa o número de experimentos.

Recentemente Arrieta et al. (2018) relataram que o extrato de diclorometano de *Peperomia hispidula* exibiu atividade relaxante em musculatura lisa de anéis traqueais de ratos, em contrações induzidas por Carbacol (3 μM). Tal atividade foi atribuída ao metil eugenol, principal constituinte ativo presente no extrato. Neste

mesmo estudo, os autores também mostraram que o metil eugenol causou um relaxamento concentração-dependente em anéis traqueais contraídos com KCl (60 mM). Além do mais, relataram que os mecanismos do efeito relaxante do composto, não estavam relacionados aos canais de potássio sensíveis ao ATP e óxido nítrico, prostaglandina E₂ e β₂-adrenoceptores.

Esta pesquisa evidenciou o efeito relaxante do metil eugenol em tecido de vias aéreas inferiores de *S. scrofa domesticus*. Com base nos resultados de bronco dilatação observados, o metil eugenol também pode atuar como um promissor agente terapêutico no tratamento de enfermidades que acometem o sistema respiratório a exemplo de bronquites e asma. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para explorar atividade do metil eugenol em tecidos musculares lisos bronquiais, com vistas a compreender os mecanismos envolvidos nos efeitos produzidos, além de avaliar outras possíveis vias farmacológicas e também identificar o(s) alvo(s) de inibição das contrações dos bronquíolos.

4. Conclusão

Os resultados mostraram que o metil eugenol apresenta grande potencial para o desenvolvimento de inseticida natural, pois proporcionou uma eficaz toxicidade contra *D. melanogaster*. Podendo ser uma alternativa à substituição de pesticidas sintéticos.

Nos testes de eletrofisiologia, os resultados mostraram que nas duas vias (KCl e ACh) o composto possui um considerável efeito miorelaxante em tecido de bronquíolos isolados de *Sus scrofa domesticus*. Assim, evidenciou-se também um produto natural com potencial promissor para o desenvolvimento de fármacos, que atuem na prevenção ou tratamento de patologias que comprometem o sistema respiratório. Por outro lado, novos estudos deveram ser realizados para compreender os mecanismos químico-biológicos envolvidos tanto nos efeitos de toxicidade como nos de bronco dilatação produzidos pelo composto.

Referências

Abolaji, A.O., Kamdem, J.P., Lugokenski, T.H., Nascimento, T.K., Waczuk, E.P., Farombi, E.O., da Silva Loreto, E.L., Rocha, J.B.T., 2014. Involvement of oxidative stress in 4-vinylcyclohexene-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*. *Free Radic. Biol. Med.* 71, 99-108.

Arrieta, J., López Lorenzo, Y., Gómez Patiño, M.B., Sánchez Mendoza, Y., Sánchez Mendoza, M.E., 2018. Relaxant effects of *Peperomia hispidula* (Sw.) A. Dietr. on isolated rat tracheal rings. Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromat. 17, 610-618.

Barbosa, R., Cruz-Mendes, Y., Silva-Alves, K.S., Ferreira-da-Silva, F.W., Ribeiro, N. M., Morais, L.P., Leal-Cardoso, J.H., 2017. Effects of *Lippia sidoides* essential oil, thymol, p-cymene, myrcene and caryophyllene on rat sciatic nerve excitability. Braz. J. Med. Biol. Res. 50:e6351

Bezerra, J.W.A., Costa, A.R., da Silva, M.A.P., Rocha, M.I., Boligon, A.A., da Rocha, J.B.T., Barros, L.M., Kamdem, J.P., 2017. Chemical composition and toxicological evaluation of *Hyptis suaveolens* (L.) Poiteau (LAMIACEAE) in *Drosophila melanogaster* and *Artemia salina*. S. Afr. J. Bot. 113, 437-442.

Bezerra, J.W.A., Rodrigues, F.C., Costa, A.R., Boligon, A.A., da Rocha, J.B.T., Barros, L.M., 2017. Estudo químico-biológico do óleo essencial de *Lantana montevidensis* (chumbinho)(Spreng.) Briq. (Verbenaceae) contra *Drosophila melanogaster*. Rev. Cub. Plantas Med. 22.

Brasil, C. M., 2016. Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica-DBCA. Resolução Normativa MCTI.

Buentello-Wong, S., Galán-Wong, L., Arévalo-Niño, K., Almaguer-Cantú, V., Rojas-Verde, G., 2016. Toxicity of some essential oil formulations against the Mexican fruit fly *Anastrepha ludens* (Loew) (Diptera: Tephritidae). Ind. Crops. Prod. 85, 58-62.

Chellappandian, M., Thanigaivel, A., Vasantha-Srinivasan, P., Edwin, E. S., Ponsankar, A., Selin-Rani, S., Kalaivani, K., Senthil-Nathan, S., Benelli, G., 2018. Toxicological effects of *Sphaeranthus indicus* Linn. (Asteraceae) leaf essential oil against human disease vectors, *Culex quinquefasciatus* Say and *Aedes aegypti* Linn., and impacts on a beneficial mosquito predator. Environ. Sci. Pollut. Res. 25, 10294-10306.

Chu, S.S., Liu, Q.R., Jiang, G.H., Liu, Z.L., 2012. Chemical composition and insecticidal activity of the essential oil of *Amethystea caerulea* L. Nat. Prod. Res. 26, 1207-1212.

Coulom, H.; Birman, S., 2004. Chronic exposure to rotenone models sporadic Parkinson's disease in *Drosophila melanogaster*. J. Neurosci. 24, 10993-1098.

Cunha, F.A.B., Wallau, G.L., Pinho, A.I., Nunes, M.E.M., Leite, N.F., Tintino, S.R., da Costa, G.M., Athayde, M.L., Boligon, A.A., Coutinho, H.D.M., Pereira, A.B., Posser, T., Franco, J.L., (2015). *Eugenia uniflora* leaves essential oil induces toxicity in *Drosophila melanogaster*: involvement of oxidative stress mechanisms. Toxicol. Res. 4, 634-644.

Da Rocha Voris, D.G., dos Santos Dias, L., Lima, J.A., Lima, K.D.S.C., Lima, J.B.P., dos Santos Lima, A.L., 2018. Evaluation of larvicidal, adulticidal, and anticholinesterase activities of essential oils of *Illicium verum* Hook. f., *Pimenta dioica* (L.) Merr., and *Myristica fragrans* Houtt. against Zika virus vectors. Environ. Sci. Pollut. Res. 25, 22541-22551.

- Dias, K.S., Almeida, D.S., Silva, A.B.L., Marques, M.S., Menezes, I.A.C., Santos, T. C., Mello, I.C.M., Carvalho, A.C.S., Antonioli, Â.R., Marçal, R.M., 2007. Avaliação dos efeitos miorelaxante, antiespasmódico e antinociceptivo do extrato aquoso da *Phoradendron piperoides* (Kunt.) Trel. (Viscaceae). Rev. Bras. Farmacogn. 17, 373-377.
- Du, S.S., Yang, K., Wang, C.F., You, C.X., Geng, Z.F., Guo, S.S., Deng, Z.W., Liu, Z. L., 2014. Chemical constituents and activities of the essential oil from *Myristica fragrans* against cigarette beetle *Lasioderma serricorne*. Chem. Biodivers. 11, 1449-1456.
- Gaire, S., O'Connell, M., Holguin, F.O., Amatya, A., Bundy, S., Romero, A., 2017. Insecticidal Properties of Essential Oils and Some of Their Constituents on the *Turkestan Cockroach* (Blattodea: Blattidae). J. Econ. Entomol. 110, 584-592.
- Hazekamp, A., Verpoorte, R., Panthong, A. (2001). Isolation of a bronchodilator flavonoid from the Thai medicinal plant *Clerodendrum petasites*. J. Ethnopharmacol. 78, 45-49.
- Huang, Y., Ho, S.H., Lee, H.C., Yap, Y.L., 2002. Insecticidal properties of eugenol, isoeugenol and methyleugenol and their effects on nutrition of *Sitophilus zeamais* Motsch.(Coleoptera: Curculionidae) and *Tribolium castaneum* (Herbst)(Coleoptera: Tenebrionidae). J. Stored Prod. Res. 38, 403-412.
- Keyhanmanesh, R., Boskabady, M.H., Eslamizadeh, M.J., Khamneh, S., Ebrahimi, M.A., 2010. The effect of thymoquinone, the main constituent of *Nigella sativa* on tracheal responsiveness and white blood cell count in lung lavage of sensitized guinea pigs. Planta med. 76, 218-222.
- Kobayashi, Y.T.D.S., de Almeida, V.T., Bandeira, T., de Alcântara, B.N., da Silva, A.S.B., Barbosa, W.L.R., Da Silva, P.B., Monteiro, M.V.B., de Almeida, M.B., 2015. Avaliação fitoquímica e potencial cicatrizante do extrato etanólico dos frutos de Jucá (*Libidibia ferrea*) em ratos Wistar. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci. 52, 34-40.
- Leal, L.K.A.M., Costa, M.F., Pitombeira, M., Barroso, V.M., Silveira, E.R., Canuto, K.M., Viana, G.S.B., 2006. Mechanisms underlying the relaxation induced by isokaempferide from *Amburana cearensis* in the guinea-pig isolated trachea. Life Sci. 79, 98-104.
- Lima, C.C., Criddle, D.N., Coelho-de-Souza, A.N., Monte, F.J., Jaffar, M., Leal-Cardoso, J.H., 2000. Relaxant and antispasmodic actions of methyleugenol on guinea-pig isolated ileum. Planta med. 66, 408-411.
- Lima, G.P.G., de Souza, T.M., de Paula Freire, G., Farias, D.F., Cunha, A.P., Ricardo, N.M.P.S., de Moraes, S.M., Carvalho, A.F.U., 2013. Further insecticidal activities of essential oils from *Lippia sidoides* and *Croton* species against *Aedes aegypti* L. Parasitol. Res. 112, 1953-1958.

- Lima, R.K., Cardoso, M.D.G., Moraes, J.C., Carvalho, S.M., Melo, B.A., Vieira, S.S., 2014. Composição química e toxicidade de óleos essenciais para o pulgão-verde *Schizaphis graminum* (Rondani, 1852). Arq. Inst. Biol. 81, 22-29.
- Liu, X.C., Zhou, L.G., Liu, Z.L., Du, S.S., 2013. Identification of insecticidal constituents of the essential oil of *Acorus calamus* rhizomes against *Liposcelis bostrychophila* Badonnel. Molecules 18, 5684-5696.
- Magalhães, P.J., Criddle, D.N., Tavares, R.A., Melo, E.M., Mota, T.L., Leal-Cardoso, J.H., 1998. Intestinal myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* and its constituents cineole, methyl-eugenol and terpineol. Phytother. Res. 12, 172-177.
- Mercês, P.F.F., Bessa, C.M.A.S., Malafaia, C.B., Câmara, C.A.G., Silva, M.M.C., Bezerra-Silva, P.C., Navarro, D.M.D.A.F., Napoleão, T.H., dos Santos Correia, M.T., da Silva, M.V., Oliva, M.L.V., 2018. Caracterização fitoquímica e avaliação do potencial acaricida e inseticida do óleo essencial de *Hymenae courbaril* L. var. courbaril sobre o ácaro-rajado e o gorgulho do milho. J. Environ. Anal. Prog. 3, 417-428.
- Murillo-Arango, W., Araque Marín, P., Henao Murillo, B., Peláez Jaramillo, C. A. (2013). Actividad insecticida de una emulsión aceite/agua del aceite esencial de *Eucalyptus tereticornis*. Rev. Cub. Plantas Med. 18, 109-117.
- Ngoh, S.P., Choo, L.E., Pang, F.Y., Huang, Y., Kini, M.R., Ho, S.H., 1998. Insecticidal and repellent properties of nine volatile constituents of essential oils against the American cockroach, *Periplaneta americana* (L.). Pestic. Sci. 54, 261-268.
- Norte, M.C.B., Cosentino, R.M., Lazarini, C.A., 2005. Effects of methyl-eugenol administration on behavioral models related to depression and anxiety, in rats. Phytomedicine, 12, 294-298.
- Pavela, R., Maggi, F., Lupidi, G., Mbuntcha, H., Woguem, V., Womeni, H. M., Barboni, L., Tapondjou, L.A., Benelli, G., 2018. *Clausena anisata* and *Dysphania ambrosioides* essential oils: from ethno-medicine to modern uses as effective insecticides. Environ. Sci. Pollut. Res. 25,10493-10503.
- Pandey, U.B., Nichols, C.D., 2011. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. Pharmacol. Rev. 63, 411-436.
- Perumalsamy, H., Kim, N.J., Ahn, Y.J., 2009. Larvicidal activity of compounds isolated from *Asarum heterotropoides* against *Culex pipiens pallens*, *Aedes aegypti*, and *Ochlerotatus togoi* (Diptera: Culicidae). J. Med. Entomol. 46, 1420-1423.
- Pinho, A.I., Wallau, G.L., Nunes, M.E.M., Leite, N.F., Tintino, S.R., da Cruz, L.C., da Cunha, F.A.B., da Costa, J.G.M., Coutinho, H.D.M., Posser, T., Franco, J.L., 2014. Fumigant activity of the *Psidium guajava* var. pomifera (Myrtaceae) essential oil in *Drosophila melanogaster* by means of oxidative stress. Oxid. Med. Cell. Longev. 2014, 696785.

Pinho, F.V.S.A., Silva, G.F., Macedo, G.E., Muller, K.R., Martins, K.I., Ternes, A.P.L., Costa, J.G.M., Athayde, M.L., Boligon, A.A., Kamdem, J.P., Franco, J.L., 2014 de Menezes, I.R.A., Posser, T., 2014. Phytochemical constituents and toxicity of *Duguetia furfuracea* hydroalcoholic extract in *Drosophila melanogaster*. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2014, 838101.

Sánchez-Mendoza, M.E., Cruz-Antonio, L., Arrieta-Baez, D., Olivares-Corichi, I.M., Rojas-Martínez, R., Martínez-Cabrera, D., Arrieta, J., 2015. Gastroprotective activity of methyleugenol from *Peperomia hispidula* on ethanol-induced gastric lesions in rats. Int. J. Pharmacol. 11, 697-704.

Scopel, W., Scopel, E.L., Botteon, V.W., Roza-Gomes, M.F., 2018. Bioatividade de macerados de *Anthemis* sp., *Coriandrum sativum* e *Piper nigrum* contra *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae). Evidencia, 18, 95-109.

Silva, I.M.A., Martins, G.F., Melo, C.R., Santana, A.S., Faro, R.R.N., Blank, A.F., Alves, P.B., Picanço, M.C., Cristaldo, P.F., Araújo, A.P.A., Bacci, L., 2018. Alternative control of *Aedes aegypti* resistant to pyrethroids: lethal and sublethal effects of monoterpane bioinsecticides. Pest. Manag. Sci. 74, 1001-1012.

Simões, C.M.O., Schenkel, E.P., de Mello, J.C.P., Mentz, L.A., Petrovick, P.R., 2017. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. Artmed Editora. xv, 486 p. il. ; 25 cm.

Stokes, W.S., 2002. Humane endpoints for laboratory animals used in regulatory testing. ILAR J. 43(Suppl_1), S31-S38.

Suazo, G., González, F., Urbina, A., Pastene, E., Sáez, K., Serri, H., Chávez, R., 2012. Actividad insecticida del aceite esencial de *Lepechinia chamaedryoides* (Balb.) Epling en *Drosophila melanogaster*. Gayana Bot. 69, 256-266.

Zhang, Z., Yang, T., Zhang, Y., Wang, L., Xie, Y. (2016). Fumigant toxicity of monoterpenes against fruitfly, *Drosophila melanogaster*. Ind. Crops Prod. 81, 147-151.

4.2 CAPÍTULO II – Artigo

Atividade adulticida e repelente de óleos essenciais contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) – Uma revisão

Resumo

Aedes aegypti (*Ae. aegypti*) é responsável pela transmissão de doenças que comprometem a saúde pública como dengue, febre amarela urbana, chikungunha e zika. Para controlá-lo, geralmente são empregados inseticidas sintéticos, no entanto, essas substâncias resultam em resistência nos vetores e contaminação ambiental. Os óleos essenciais (OEs), derivados de plantas, são alternativas naturais, com potencial para a substituição de inseticidas sintéticos, uma vez que apresentam componentes que podem ser tóxicos para este vetor. Esta revisão bibliográfica teve por objetivo levantar a literatura que trata da ação repelente e adulticida de OEs contra o mosquito *Ae. aegypti*, a partir de busca eletrônica em bancos de dados (Pubmed, Science Direct e Scielo), fornecendo uma visão geral sobre as espécies de plantas usadas para obtenção de OEs, partes do vegetal utilizadas, métodos de extração, técnicas analíticas e constituintes majoritários. A partir da análise dos dados identificou-se 16 famílias, 35 gêneros e 49 espécies, sendo Lamiaceae, Zingiberaceae, Myrtaceae e Rutaceae as famílias possuidoras do maior número de espécies. Verificou-se que são usadas praticamente todas as partes do vegetal para extração de OEs. Principalmente pelos métodos de extração por hidrodestilação e destilação a arraste de vapor. Tendo como principal técnica analítica a Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa (CG-MS). Revelando a composição química, principalmente de terpenos. Portanto, os OEs são alternativas promissoras para a produção de inseticidas naturais, por serem compostos menos prejudiciais ao homem e ao meio ambiente, podendo vir a ser incluídos em programas de controle de insetos vetores, em substituição ou associado aos inseticidas químicos.

Palavras chaves: Óleos essenciais, *Aedes aegypti*, adulticida, repelente.

Introdução

Aedes aegypti L. é um inseto cosmopolita da ordem Diptera que tem preferência por regiões tropicais e subtropicais, as quais apresentam características climáticas favoráveis a sua reprodução (Jansen e Beebe, 2010). Presume-se que este mosquito chegou ao Brasil na época do tráfico de escravos durante o período colonial (Consoli e Oliveira, 1994). É considerado o principal vetor de doenças que comprometem a saúde pública como dengue, Chikungunya, Zika e febre amarela urbana (Brasil, 2015).

O vírus causador da dengue é disseminado pela picada de fêmeas infectadas, que ao picar os seres humanos, estes são infectados, sendo os principais portadores e multiplicadores destes agentes infecciosos, servindo de fonte do vírus aos outros mosquitos não acometidos pela infecção (WHO, 2018). A dengue é uma doença de grande expansão tanto do vírus quanto do vetor, resultando num aumento epidemiológico da infecção desde 1998, quando se tornou a patologia mais importante do século XX, depois da malária, matando mais de 25 mil pessoas por ano (Gubler, 1998). Sendo, até hoje, uma das doenças mais importantes, transmitida por artrópodes. Sendo responsáveis por muitos casos de mortalidade e morbidade humana.

Por não existir uma vacina apropriada para combater o vírus causador da dengue, a forma mais eficaz é controlar o vetor (WHO, 2009). Geralmente o controle é feito através de inseticidas sintéticos pertencentes ao grupo dos organofosforados e piretróides, os quais apresentam elevada toxicidade para o meio ambiente (Marinho, 2010). Além do mais, o aumento da frequência de aplicação de inseticida, com dosagens crescentes, resulta em resistência (Simas et al., 2004). Com o surgimento de formas resistentes do culicídeo aos inseticidas comuns, tem-se expandido a busca por substâncias naturais que sejam ativas no controle ao *Ae. aegypti* e possuam baixa toxicidade ao meio ambiente (Simas et al., 2004). Assim, os produtos naturais, dentre eles, os óleos essenciais (OEs), podem vir a se tornar um método alternativo de controle por serem mais seguros e biodegradáveis.

Os OEs são basicamente uma mistura de substâncias voláteis extraídas de plantas, constituído muitas vezes por mais de 100 componentes (Silva, 2012). As substâncias químicas mais comumente encontradas em óleos voláteis são hidrocarbonetos terpênicos, álcoois simples e terpênicos, aldeídos, fenóis, ésteres, éteres, peróxidos, ácidos orgânicos e até compostos com enxofre (Simões et al., 2017). Em várias regiões, os produtos derivados de vegetais têm sido empregados por

possuírem atividades repelentes ou ação letal contra insetos (Zoubiri and Baaliouamer, 2014). Os repelentes são substâncias que agem localmente ou à distância, impossibilitando um mosquito de voar ou entrar em contato com a pele do ser humano ou animal, por meio do pouso ou picada (Blackwell et al., 2003). Dentre os repelentes químicos, o DEET (N,Ndietil m-toluamida) é um composto que está presente em muitos repelentes sintéticos, no entanto, este componente apresenta desvantagens relacionadas ao seu uso (Trigg, 1996). Muitos autores defendem sua aplicação devido à sua eficácia, mas outros o criticam pela ocorrência de casos de encefalite relacionados ao seu uso e também pelo questionamento de sua toxicidade (Paula, 2002; Paula et al., 2004). Tornando-se importante o desenvolvimento de pesquisas por substâncias naturais com ação repelentes não prejudiciais.

Baseado no atual cenário das doenças transmitidas por insetos, e sabendo da importância do combate aos vetores com substâncias naturais, esta revisão teve por objetivo encontrar literatura em torno da ação repelente e adulticida de OEs contra o mosquito *Ae. aegypti*.

2. Metodologia

Esta revisão bibliográfica foi realizada a partir de pesquisa eletrônica em bancos de dados (Pubmed, Science Direct e Scielo), buscando estudos publicados sobre o uso de OEs contra o mosquito *Ae. aegypti*, ao longo de um período de 17 anos (janeiro de 2001 a março de 2018). Os termos “*Aedes aegypti*” e “óleo essencial” (combinados) foram usados como descritores. Foram incluídos, nesta revisão, estudos que descreviam as bioatividades adulticidas e repelentes de OEs contra *Ae. aegypti*. Foram excluídos os que relatavam OEs com ação ovicida, larvicida e pupicida; bem como aqueles que não descreviam a parte da planta usada para extração do óleo; e estudos que mencionavam a aquisição de OEs por meio de fornecedores comerciais. Não foram consideradas as pesquisas que apresentavam o objeto de estudo através de resumos, monografias, dissertações, e teses. Após a análise dos estudos, estes foram organizados em uma tabela constando: o nome científico das espécies de plantas, a sua parte utilizada, o método de extração, a técnica analítica, os constituintes majoritários, a bioatividade e respectiva citação.

3. Resultados e Discussão

A busca eletrônica disponibilizou um total de 822 artigos, no entanto, após uma triagem nos bancos de dados, com aplicação dos critérios de inclusão, e considerando que os artigos listados em duas ou mais bases foram considerados apenas uma vez, deste total, foram selecionados 43 artigos para serem incluídos nesta revisão. Excluiu-se artigos que não relatavam bioatividades de OEs com ação adulticida e repelente ou que não estavam dentro dos limites do período compreendido entre (janeiro de 2001 a março de 2018).

Neste estudo foram indentificadas 16 famílias, 35 gêneros e 49 espécies, sendo as famílias Lamiaceae, Zingiberaceae, Myrtaceae e Rutaceae, as que possuíram o maior número de espécies com 8, 6, 5 e 5, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 – Famílias, gêneros e espécies de plantas citadas nesta revisão

| Famílias de plantas | Espécies |
|---------------------|---|
| Lamiaceae | <i>Ocimum americanum</i> , <i>Ocimum sanctum</i> , <i>Ocimum basilicum</i> L., <i>Origanum scabrum</i> Boiss. & Heldr., <i>Mentha piperita</i> , <i>Pogostemon cablin</i> , <i>Plectranthus amboinicus</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> L. |
| Zingiberaceae | <i>Zingiber officinalis</i> , <i>Zingiber nimmonii</i> (J. Graham) Dalzell, <i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L.Burt & R.M.Sm., <i>Curcuma longa</i> L., <i>Curcuma aromática</i> , <i>Curcuma zedoaria</i> Roscoe. |
| Myrtaceae | <i>Syzygium aromaticum</i> L., <i>Eucalyptus globulus</i> , <i>Eucalyptus nitens</i> , <i>Eucalyptus viminalis</i> Labill, <i>Melaleuca cajuputi</i> . |
| Rutaceae | <i>Zanthoxylum limonella</i> Alston, <i>Zanthoxylum piperitum</i> , <i>Clausena dentata</i> (Willd.) M. Roem, <i>Ruta chalepensis</i> L., <i>Chloroxylon swietenia</i> DC. |
| Apiaceae | <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) A.W. Hill, <i>Apium graveolens</i> Linn, <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels, <i>Carum carvi</i> Linn. |
| Asteraceae | <i>Pluchea carolinensis</i> (Jack.) G. Don., <i>Eupatorium capillifolium</i> (Lam.) Small, <i>Sphaeranthus indicus</i> Linn., <i>Rhanterium epapposum</i> Oliv. |
| Poaceae | <i>Cymbopogon nardus</i> L., <i>Cymbopogon citratus</i> DC., <i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt. |
| Verbenaceae | <i>Lippia javanica</i> (Burm F) Spreng, <i>Lippia pedunculosa</i> Hayek |
| Piperaceae | <i>Piper aduncum</i> L., <i>Piper longum</i> Linn. |
| Euphorbiaceae | <i>Croton argyrophyllus</i> , <i>Croton tetradenius</i> . |
| Siparunaceae | <i>Siparuna guianensis</i> Aubl. |
| Lauraceae | <i>Litsea cubeba</i> (Lour.) Persoon, <i>Litsea salicifolia</i> (Roxburgh ex Nees) Hook. f., <i>Cinnamomum zeylanicum</i> L. |
| Amaranthaceae | <i>Achyranthes aspera</i> |
| Pinaceae | <i>Cryptomeria japonica</i> D. Don |
| Aristolochiaceae | <i>Aristolochia trilobata</i> |
| Illiciaceae | <i>Illicium verum</i> Hook.f. |

Verificou-se também que para a extração dos OEs são usadas praticamente todas as partes das plantas como sementes, raízes, rizomas, caules, folhas, frutos, cascas e flores, principalmente pelos métodos de extração por hidrodestilação e destilação a arraste de vapor. A principal técnica analítica para identificar os constituintes dos OEs foi a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (CG-MS), revelando a composição química da maioria, composta principalmente de terpenos (Tabela 2).

3.1 Atividade adulticida

Há muitos estudos que relatam o uso de OEs com bioatividades inseticidas. A exemplo do estudo realizado por Phasomkusolsil e Soonwera (2011a) os quais testaram OEs de sete espécies de plantas contra mosquitos adultos *Ae. aegypti*, onde o óleo das folhas e hastes de *Cymbopogon citratus*, apresentou a maior porcentagem de mortalidade (100%). Chaiyasit et al. (2006) mostraram que os OEs de cinco espécies vegetais *Apium graveolens*, *Carum carvi*, *Curcuma zedoaria*, *Piper longum*, *Illicium verum*, exerceram eficácia adulticida promissora contra *Ae. aegypti* em linhagens laboratoriais e natural de campo.

Em estudos mais recentes Chellappandian et al. (2018) relataram o potencial adulticida do OE extraído das folhas de *Sphaeranthus indicus* contra o vetor, este óleo em concentrações de 800 ppm em 30 min, apresentou 100 % de mortalidade. Castillo et al. (2017) examinaram a atividade adulticida de OEs derivados de nove espécies vegetais contra *Ae. aegypti* em condições laboratoriais, onde o óleo de *Lippia origanoides* em concentrações de 300 ppm, matou todos os mosquitos após 120 minutos de exposição.

Formulações de OEs em spray aerossol também são descritos na literatura com potencial inseticida. Bakar et al. (2012) observaram o efeito do OE de *Melaleuca cajuputi* em aerossol contra os vetores *Ae. aegypti* e *Ae. albopictus*, resultando em alto knockdown e mortalidade para as duas espécies de mosquitos em comparação ao aerossol padrão SIRIM da Malásia (padrão MS).

A utilização de metabólitos secundários, presentes em OEs, também são relatados na literatura, com ação inseticida. Monoterpenos como acetato de sulcatil, limoneno, ρ -cimeno e linalol são descritos na literatura com propriedades adulticida

contra *Ae. aegypti* (Silva et al., 2018). Compostos sesquiterpênicos como Germacreno D, pregeijerene e geijerene também foram relatados com ação mosquitocida frente ao vetor (Kiran e Devi, 2007).

3.2 Atividade repelente

Outra importante bioatividade desempenhada por compostos naturais, derivados de plantas, é a repelência de mosquitos. De acordo com Lima e Cardoso (2007) as plantas que possuem monoterpenos em sua composição podem causar alterações nas atividades bioquímicas e fisiológicas de insetos. Waliwitiya et al. (2009) avaliaram as toxicidades agudas de 14 monoterpenóides frente *Ae. aegypti*, onde os monoterpenos timol, eugenol, pulegona, citronelal e cinato apresentaram atividades dissuasoras de oviposição e/ou repelentes.

Uma das diferenças notáveis entre os repelentes baseados em produtos naturais e químicos é o tempo da ação repelente, questão parcialmente resolvida pela Environmental Protection Agency (EPA), que determinou um mínimo de 2 h como requisito de atividade para um repelente obter registro (Novak e Gerberg, 2005).

Segundo Nerio et al. (2010) alguns repelentes derivados de plantas apresentam resultados bastante satisfatórios comparados com os sintéticos, mas sua eficiência está na dependência de sua volatilidade, apresentando pouca durabilidade. De acordo com Amer e Mehlhorn (2006), as formulações de OEs são importantes para prolongar o efeito de repelência.

Pesquisas com OEs em formulações semi-sólidas vem sendo relatadas com potencial para o desenvolvimento de repelentes. O óleo essencial de *Piper aduncum* L. em formulação de creme e pomada apresentaram propriedades repelentes contra *Ae. aegypti*, com tempos de proteção $162,5 \pm 6,29$ e $182,5 \pm 16,01$ min, respectivamente (Mamood et al., 2017). Outros estudos também apontam o emprego de OEs, extraídos de plantas, em formulações de pomadas e também géis com ação repelente frente ao artrópode vetor (Oyedele et al., 2002; Trongtokit et al., 2004).

Outra característica importante, a ser observada em OEs com atividade repelente está relacionada ao seu rendimento, odor e poder de irritação. Champakaew et al. (2015) usando DEET (N, N-metil-toluamida) como controle positivo, em experimentos de triagem para repelência de 33 espécies vegetais, identificou que o OE de *Angelica sinensis* foi o repelente mais forte com tempo de proteção de 7,0 (6,0 a 7,50) h contra

Aedes aegypti, no entanto, devido ao seu baixo rendimento (0,02 %), aroma pungente e provocação de coceira na pele, foi considerado inadequado para a produção de repelentes.

Tabela 2 – Espécies de plantas, partes utilizadas, métodos de extração, técnicas analítica, constituintes majoritários, bioatividade e referências

| Espécies de plantas | Partes utilizadas | Métodos de extração | Técnica analítica | Constituintes majoritários (%) | Bioatividade | Referências |
|--|--|----------------------------|--------------------------|---|-------------------------|-----------------------------------|
| <i>Croton argyrophyllus</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Spathulenol (22,80) | Adulticida | Cruz et al. (2017) |
| <i>Siparuna guianensis</i> Aubl. | ¹ Folhas ² caule ³ frutas | Hidrodestilação | GC GC-MS | ¹ β-myrcene (79,71) ² β-myrcene (26,91) e δ-elemene (20,92) ³ 2-Tridecanone (38,75) e 2-Undecanone (26,5) | Adulticida e repelente. | Aguiar et al. (2015) |
| <i>Mentha piperita</i> | Folhas | – | – | – | Repelente | Kumar et al. (2011) |
| <i>Rhanterium epapposum</i> Oliv. | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS GC-FID | Camphene (38,47) | Repelente | Demirci et al. (2017) |
| <i>Pogostemon cablin</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Patchouli alcohol (22,62) | Repelente | Gokulakrishnan et al. (2013) |
| ¹ <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) ² <i>Cymbopogon nardus</i> (Linn.) Rendle ³ <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Staph. | ¹ Flores ² Caule ³ Caule | Destilação a vapor | – | – | Repelente | Sritabutra e Soonwera (2013) |
| <i>Zanthoxylum limonella</i> Alston | Frutos | Destilação de água | – | – | Adulticida | Soonwera e Phasomkusolsil (2017) |
| ¹ <i>Cymbopogon citratus</i> ² <i>Eucalyptus globulus</i> + <i>Ocimum basilicum</i> | ¹ Caule ² Folha | Destilação a vapor | – | – | Repelente | Sritabutra et al. (2011) |
| <i>Zanthoxylum piperitum</i> (L.) DC | Frutas | Destilação a vapor | GC-MS | Limoneno (37,99) | Repelente | Choochote et al. (2007) |
| <i>Pluchea carolinensis</i> (Jacq.) G. Don | Flores Folhas | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | Selin-11-en-4α-ol (33,4), β-cariofileno (21,1) | Repelente | Kerdudo et al. (2016) |
| <i>Aristolochia trilobata</i> | Caules | Hidrodestilação | GC-MS GC-FID | Acetato de sulfato (25,64) e limoneno (24,80) | Adulticida | Silva et al. (2018) |
| <i>Cymbopogon citratus</i> DC. Stapf | Folhas e hastes | Destilação a vapor | – | – | Adulticida | Phasomkusolsil e Soonwera (2011b) |

| | | | | | | |
|---|--|---|-----------------|--|-------------------------|------------------------------|
| <i>Eupatorium capillifolium</i> (Lam.) Small | Partes aéreas | Hidrodestilação | GC GC-MS | Éter de metil-metil (= metil-timol) (36,3), e 2,5-dimetoxi-p-cimeno (20,8) | Repelente | Tabanca et al. (2010) |
| <i>Clauseana dentata</i> (Willd.) M. Roem | Folhas | Destilação a vapor | – | – | Repelente | Rajkumar e Jebanesan (2010) |
| <i>Cryptomeria japonica</i> D. Don | Folha | ¹ Hidrodestilação ² SPME | GC-FID GC-MS | Ent-kaur-16-ene (21,74) 3-carene (25,46) | Repelente | Gu et al. (2009) |
| <i>Piper aduncum</i> L. | Folhas e galhos | Hidrodestilação | GC GC-MS | Dillapiole (86,9) | Adulticida | De Almeida et al. (2009) |
| <i>Lippia javanica</i> (Burm F) Spreng | Folhas | Destilação a vapor | TLC MS | 1,3,5 Cycloheptatriene (41,97) | Repelente | Lukwa et al. (2009) |
| <i>Calocedrus decurrens</i> (Torr.) Florin <i>Juniperus occidentalis</i> (Hook) | Madeira | Destilação a vapor | – | – | Adulticida | Dolan et al. (2007) |
| <i>Zanthoxylum Piperitum</i> | Fruto | Destilação a vapor | – | – | Repelente | Kamsuk et al. (2007) |
| ¹ <i>Apium graveolens</i> Linn ² <i>Carum carvi</i> Linn ³ <i>Curcuma zedoaria</i> Roscoe ⁴ <i>Piper longum</i> Linn ⁵ <i>Illicium verum</i> Hook.f. | ¹ Sementes ² Sementes ³ Rizomas ⁴ Fruta ⁵ Fruta | Destilação a vapor | – | – | Adulticida | Chaiyasit et al. (2006) |
| <i>Curcuma aromatica</i> | Rizomas | Destilação a vapor | GC-MS | Curcumene (25,71), 1H-3a, 7–methanoazulene (30,02) | Adulticida Repelente | Choochote et al. (2005) |
| <i>Zanthoxylum limonella</i> Alston | Semente e fruta | Destilação a vapor | – | – | Repelente | Trongtokit et al. (2005) |
| <i>Sphaeranthus indicus</i> Linn | Folhas | Destilação a vapor | GC-MS | 3,5-di-tercbutil-4-hidroxibenzaldeído (24,9), benzeno, 2- (1,1-dimetiletil) -1,4-dimetoxi (22,54) | Adulticida e repelente | Chellappandian et al. (2018) |
| <i>Piper aduncum</i> Linnaeus | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Apiole (38,01) | Repelente | Mamood et al. (2017) |
| <i>Curcuma longa</i> L. <i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt <i>Ocimum americanum</i> | Rizomas Folhas Folhas | Destilação a vapor | – | – | Repelente | Tawatsin et al. (2001) |

| | | | | | | |
|---|---|--------------------|-----------------|---|------------------------|---------------------------------|
| <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels. | Rizoma e raiz | Destilação a vapor | GC-MS | 3-N-Butylphthalide (50,71) e Butylidenephthalide (25,81) | Repelente | Champakaew et al. (2015) |
| <i>Litsea cubeba</i> (Lour.) Persoon + <i>Litsea salicifolia</i> (Roxburgh ex Nees) Hook. f. | Frutos Frutos | Destilação em água | - | - | Repelente | Noosidum et al. (2014) |
| <i>Ruta chalepensis</i> L. | Partes aéreas (needles) | Hidrodestilação | GC GC-MS | 2-undecanona (43,2) e 2-nonanona (27,9) | Repelente | Ali et al. (2013) |
| <i>Ocimum sanctum</i> <i>Mentha piperita</i> <i>Plectranthus amboinicus</i> | Folhas | Hidrodestilação | - | - | Repelente | Lalthazuali e Mathew (2017) |
| <i>Zingiber nimmonii</i> (J. Graham) Dalzell | Rizomas | Hidrodestilação | GC-MS | β -Caryophyllene (26,9) | Repelente | Govindarajan et al. (2016a) |
| <i>Cananga odorata</i> (Lamk.) Hook.f. & Thomson | Flores | Destilação de água | - | - | Adulticida e Repelente | Soonwera (2015) |
| <i>Eucalyptus nitens</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | 1,8-cineole (22,88), p-cymene (22,46) | Repelente | Alvarez costa et al. (2017) |
| <i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.) B.L.Burt & R.M.Sm. | Flores | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | Eucalyptol (25,1) e terpinen-4-ol (22,5) | Repelente | Kerdudo et al. (2017) |
| <i>Lippia pedunculosa</i> Hayek | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS GC-FID | Piperitenone oxide (70,35 \pm 4,16) Limonene (25,10 \pm 3,50) | Repelente | Nascimento et al. (2017) |
| <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) A.W. Hill | Fruta | Destilação a vapor | GC-MS | Timol (42,41), p-cimeno (27,71) e γ -terpineno (20,98) | Adulticida | Intirach et al. (2016) |
| <i>Origanum scabrum</i> Boiss.& Heldr. | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Carvacrol (48,2) | Adulticida e Repelente | Govindarajan et al. (2016b) |
| <i>Croton tetradenius</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS GC-FID | Camphor (25,49) | Adulticida | Da Silva Carvalho et al. (2016) |
| ¹ <i>Zingiber officinalis</i> ² <i>Achyranthes aspera</i> | ¹ Rizoma ² Folha e caule | Destilação a vapor | - | - | Repelente | Khandagle et al. (2011) |
| ¹ <i>Rosmarinus officinalis</i> L. ² <i>Cinnamomum zeylanicum</i> L. | ¹ Shoot ² Casca | Hidrodestilação | - | - | Repelente | Prajapati et al. (2005) |

| | | | | | | |
|--|------------------------------|--------------------|-------------|-------------------|------------|-----------------------------------|
| ¹ <i>Cymbopogon citratus</i> DC. | ¹ Folhas e hastes | Destilação a vapor | – | – | Repelente | Phasomkusolsil e Soonwera (2011a) |
| ² <i>Cymbopogon nardus</i> L. | ² Folhas | | | | | |
| ³ <i>Ocimum basilicum</i> L. | ³ Folhas | | | | | |
| ⁴ <i>Syzygium aromaticum</i> L. | ⁴ Flores | | | | | |
| <i>Eucalyptus viminalis</i> Labill | Folhas | Hidrodestilação | – | – | Fumigante | Lucia et al. (2009) |
| <i>Chloroxylon swietenia</i> DC. | Folhas | Hidrodestilação | GC GC-MS | Geijerene (26,90) | Adulticida | Kiran e Devi (2007) |
| <i>Melaleuca cajuputi</i> | Folhas | Hidrodestilação | – | – | Adulticida | Bakar et al. (2012) |
| GC: Cromatografia Gasosa; MS: Espectrometria de Massa; GC-MS: Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas; GC-FID: Cromatografia Gasosa por Detector de Ionização de Chama; SPME: Microextração em fase sólida; TLC: Cromatografia em Camada Fina. | | | | | | |

O uso de OEs misturados tem sido apontado com ação sinérgica para potencializar o efeito repelente. Noosidum et al. (2014) demonstraram que os OEs derivados das espécies *Litsea cubeba* e *Litsea salicifolia*, quando misturados proporcionaram um maior efeito repelente do que o uso de cada óleo isolado. No estudo realizado por Sritabutra et al. (2011) com OEs de oito espécies vegetais, mostrou que a combinação do óleo de *Eucalyptus globulus* e *Ocimum basilicum* apresentou o melhor tempo de proteção ($98,87 \pm 10,28$) min, para a atividade repelente contra *Ae. aegypti*.

Choochote et al. (2007) investigaram os OEs de dez espécies de plantas para avaliar a repelência contra fêmeas do *Ae. aegypti* em condições laboratoriais. O melhor resultado foi da *Zanthoxylum piperitum*, que com o acréscimo de 10 % de vanilina exibiu a maior capacidade de proteção de 2,5 h (intervalo = 1-2,5 h). No entanto, nem sempre a adição de vanilina em OEs possui a capacidade de aumentar a ação repelente. Thomas et al. (2009) relataram que mesmo com o acréscimo de 5 % de vanilina no óleo de *Kunzea ambigua*, o nível de repelência contra *Ae. aegypti* foi inferior ao DEET, recomendando a não utilização deste óleo como repelentes, em regiões predispostas a doenças disseminadas por insetos.

O desenvolvimento de pesquisas para a produção de inseticidas naturais a partir da extração de OEs de plantas é de grande importância no combate ao *Ae. aegypti*. Tanto a ação repelente quanto a adulticida destes compostos são alternativas promissoras para proporcionar o controle e/ou proteção frente a estes mosquitos.

4. Conclusão

As pesquisas por produtos naturais, extraídos de vegetais, para controlar o mosquito *Ae. aegypti* é de valiosa importância e requer cada vez mais estudos. O conhecimento sobre novas substâncias, oriundas de plantas, capazes de controlar populações de *Ae. aegypti* é de suma importância, uma vez que poderá contribuir para redução da propagação de doenças disseminadas pelo vetor. De acordo com o levantamento bibliográfico, as bioatividades de OEs frente ao *Ae. aegypti*, sugerem propriedades, destes compostos, com ação repelente e toxicidade em adultos. Portanto, os OEs obtidos a partir de espécies vegetais podem vir a se tornar alternativas promissoras para o controle deste vetor.

Referências

- Aguiar, R.W.S., dos Santos, S.F., da Silva Morgado F., Ascencio, S.D, de Mendonça Lopes M., Viana, K.F., Didonet, J., Ribeiro, B.M., 2015. Insecticidal and repellent activity of *Siparuna guianensis* Aubl.(Negramina) against *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. PLoS One 10, e0116765.
- Ali, A., Demirci, B., Kiyan, H.T., Bernier, U.R., Tsikolia, M., Wedge, D.E., Khan I.A., Başer, K.H., Tabanca, N., 2013. Biting deterrence, repellency, and larvicidal activity of *Ruta chalepensis* (Sapindales: Rutaceae) essential oil and its major individual constituents against mosquitoes. J. Med. Entomol. 50, 1267-1274.
- Alvarez Costa, A., Naspi, C.V., Lucia, A., Masuh, H.M., 2017. Repellent and Larvicidal Activity of the Essential Oil From *Eucalyptus nitens* Against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). J. Med. Entomol. 54, 670-676.
- Amer, A., Mehlhorn, H., 2006. Repellency effect of forty-one essential oils against *Aedes*, *Anopheles*, and *Culex* mosquitoes. Parasitol. Res. 99, 478-490.
- Bakar, A.A., Sulaiman, S., Omar, B., Ali, R.M., 2012. Evaluation of *Melaleuca cajuputi* (Family: Myrtaceae) essential oil in aerosol spray cans against dengue vectors in low cost housing flats. J. arthropod-borne Dis. 6, 28-35.
- Blackwell, A., Stuart, A.E., Estambale, B.A., 2003. The repellent and antifeedant activity of *Myrica Gale* oil against *Aedes aegypti* mosquitoes and its enhancement by the addition of salicylic acid. J. R. Coll. Physicians Edinb. 33, 209-214.
- BRASIL, 2015. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença. Boletim Epidemiológico. 46, 1-7.
- Castillo, R.M., Stashenko, E., Duque, J.E., 2017. Insecticidal and repellent activity of several plant-derived essential oils against *Aedes aegypti*. J. Am. Mosq. Control Assoc. 33, 25-35.
- Chaiyasit, D., Choochote, W., Rattanachanpichai, E., Chaithong, U., Chaiwong, P., Jitpakdi, A., Tippawangkosol, P., Riyong, D., Pitasawat, B., 2006. Essential oils as potential adulticides against two populations of *Aedes aegypti*, the laboratory and natural field strains, in Chiang Mai province, northern Thailand. Parasitol. Res. 99, 715-721.
- Champakaew, D., Junkum, A., Chaithong, U., Jitpakdi, A., Riyong, D., Sanghong, R., Intirach, J., Muangmoon, R., Chansang, A., Tuetun, B., Pitasawat, B., 2015. *Angelica sinensis* (Umbelliferae) with proven repellent properties against *Aedes aegypti*, the primary dengue fever vector in Thailand. Parasitol. Res. 114, 2187-2198.
- Chellappandian, M., Thanigaivel, A., Vasantha-Srinivasan, P., Edwin, E.S., Ponsankar, A., Selin-Rani, S., Kalaivani, K., Senthil-Nathan, S., Benelli, G., 2018. Toxicological effects of *Sphaeranthus indicus* Linn.(Asteraceae) leaf essential oil against human disease vectors, *Culex quinquefasciatus* Say and *Aedes aegypti* Linn., and impacts on a beneficial mosquito predator. Environ. Sci. Pollut. Res. 25, 10294-10306.

Choochote, W., Chaithong, U., Kamsuk, K., Jitpakdi, A., Tippawangkosol, P., Tuetun, B., Champakaew, D., Pitasawat, B., 2007. Repellent activity of selected essential oils against *Aedes aegypti*. *Fitoterapia* 78, 359-364.

Choochote, W., Chaiyasit, D., Kanjanapothi, D., Rattanachanpichai, E., Jitpakdi, A., Tuetun, B., Pitasawat, B., 2005. Chemical composition and anti-mosquito potential of rhizome extract and volatile oil derived from *Curcuma aromatica* against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J. Vector Ecol.* 30, 302-309.

Consoli, R.A.G.B, de Oliveira, R.L., 1994. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. SciELO-Editora FIOCRUZ.

Cruz, R.C.D., Silva, S.L.C.E., Souza, I.A., Gualberto, S.A., Carvalho, K.S., Santos, F.R., Carvalho, M.G., 2017. Toxicological Evaluation of Essential Oil From the Leaves of *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae) on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Mus musculus* (Rodentia: Muridae). *J. Med. Entomol.* 54, 985-993.

Da Silva Carvalho, K., E Silva, S.L.D.C., de Souza, I.A., Gualberto, S.A., da Cruz, R.C., Dos Santos, F.R., de Carvalho, M.G., 2016. Toxicological evaluation of essential oil from the leaves of *Croton tetradenius* (Euphorbiaceae) on *Aedes aegypti* and *Mus musculus*. *Parasitol. Res.* 115, 3441-3448.

De Almeida, R.R.P., Souto, R.N.P., Bastos, C.N., da Silva, M.H.L., Maia, J.G.S., 2009. Chemical variation in *Piper aduncum* and biological properties of its dillapiole-rich essential oil. *Chem. Biodivers.* 6, 1427-1434.

Demirci, B., Yusufoglu, H.S., Tabanca, N., Temel, H.E., Bernier, U.R., Agramonte, N.M., Alqasoumi, S.I., Al-Rehaily, A.J., Başer, K.H.C., Demirci, F., 2017. *Rhanterium epapposum* Oliv. essential oil: Chemical composition and antimicrobial, insect-repellent and anticholinesterase activities. *Saudi Pharm. J.* 25, 703-708.

Dolan, M.C., Dietrich, G., Panella, N.A., Montenieri, J.A., Karchesy, J.J., 2007. Biocidal activity of three wood essential oils against *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae), *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae), and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J. Econ. Entomol.* 100, 622-625.

Gokulakrishnan, J., Kuppusamy, E., Shanmugam, D., Appavu, A., Kaliyamoorthi, K., 2013. Pupicidal and repellent activities of *Pogostemon cablin* essential oil chemical compounds against medically important human vector mosquitoes. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 3, 26-31.

Govindarajan, M., Kadaikunnan, S., Alharbi, N.S., Benelli, G., 2016a. Acute toxicity and repellent activity of the *Origanum scabrum* Boiss. & Heldr.(Lamiaceae) essential oil against four mosquito vectors of public health importance and its biosafety on non-target aquatic organisms. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 23228-23238.

Govindarajan, M., Rajeswary, M., Arivoli, S., Tennyson, S., Benelli, G., 2016b. Larvicidal and repellent potential of *Zingiber nimmonii* (J. Graham) Dalzell

(Zingiberaceae) essential oil: an eco-friendly tool against malaria, dengue, and lymphatic filariasis mosquito vectors?. *Parasitol. Res.* 115, 1807-1816.

Gu, H.J., Cheng, S.S., Lin, C.Y., Huang, C.G., Chen, W.J., Chang, S.T., 2009. Repellency of essential oils of *Cryptomeria japonica* (Pinaceae) against adults of the mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *J. Agric. Food Chem.* 57, 11127-11133.

Gubler, D.J., 1998. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin. Microbiol. Rev.* 11, 480-496.

Intirach, J., Junkum, A., Lumjuan, N., Chaithong, U., Jitpakdi, A., Riyong, D., Wannasan, A., Champakaew, D., Muangmoon, R., Chansang, A., Pitasawat, B., 2016. Antimosquito property of *Petroselinum crispum* (Umbellifereae) against the pyrethroid resistant and susceptible strains of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 23994-24008.

Jansen, C.C., Beebe, N.W., 2010. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. *Microbes infect.* 12, 272-279.

Kamsuk, K., Choochote, W., Chaithong, U., Jitpakdi, A., Tippawangkosol, P., Riyong, D., Pitasawat, B., 2007. Effectiveness of *Zanthoxylum piperitum*-derived essential oil as an alternative repellent under laboratory and field applications. *Parasitol. Res.* 100, 339-345.

Kerdudo, A., Ellong, E.N., Burger, P., Gonnot, V., Boyer, L., Chandre, F., Adenet, S., Rochefort, K., Michel, T., Fernandez, X., 2017. Chemical Composition, Antimicrobial and Insecticidal Activities of Flowers Essential Oils of *Alpinia zerumbet* (Pers.) BL Burt & RM Sm. from Martinique Island. *Chem. Biodiversity* 14, e1600344.

Kerdudo, A., Gonnot, V., Ellong, E.N., Boyer, L., Chandre, F., Adenet, S., Rochefort, K., Michel, T., Fernandez, X., 2016. Composition and bioactivity of *Pluchea carolinensis* (Jack.) G. essential oil from Martinique. *Ind. Crops Prod.* 89, 295-302.

Khandagle, A.J., Tare, V.S., Raut, K.D., Morey, R.A., 2011. Bioactivity of essential oils of *Zingiber officinalis* and *Achyranthes aspera* against mosquitoes. *Parasitol. Res.* 109, 339-343.

Kiran, S.R., Devi, P.S., 2007. Evaluation of mosquitocidal activity of essential oil and sesquiterpenes from leaves of *Chloroxylon swietenia* DC. *Parasitol. Res.* 101, 413-418.

Kumar, S., Wahab, N., Warikoo, R., 2011. Bioefficacy of *Mentha piperita* essential oil against dengue fever mosquito *Aedes aegypti* L. *Asian Pac. J. trop. Biomed.* 1, 85-88.

Lalthazuali, Mathew N., 2017. Mosquito repellent activity of volatile oils from selected aromatic plants. *Parasitol. Res.* 116, 821-825.

Lima, R.K., Cardoso, M.G., 2007. Lamiaceae Family: important essential oils with biological and antioxidant activity. *State of the arts. Revista Fitos*, 3, 14-24.

- Lucia, A., Licastro, S., Zerba, E., Audino, P.G., Masuh, H., 2009. Sensitivity of *Aedes aegypti* adults (Diptera: Culicidae) to the vapors of *Eucalyptus* essential oils. *Bioresour. Technol.* 100, 6083-6087.
- Lukwa, N., Molgaard, P., Furu, P., Bogh, C., 2009. *Lippia javanica* (Burm F) Spreng: its general constituents and bioactivity on mosquitoes. *Trop. Biomed.* 26, 85-91.
- Mamood, S.N.H., Hidayatulfathi, O., Budin, S.B., Rohi, G.A., Zulfakar, M.H., 2017. The formulation of the essential oil of *Piper aduncum* Linnaeus (Piperales: Piperaceae) increases its efficacy as an insect repellent. *Bull. Entomol. Res.* 107, 49-57.
- Marinho, S.C., 2010. Chemical study, electrochemical evaluation and larvicidal activity of essential oil from leaves of *Pimenta dioica* Lindl front of *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762). 127 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade federal da Paraíba, João Pessoa, PB.
- Nascimento, A.M.D., Maia, T.D.S., Soares, T.E.S., Menezes, L.R., Scher, R., Costa, E.V., Cavalcanti, S.C., La Corte, R., 2017. Repellency and larvicidal activity of essential oils from *Xylopi laevigata*, *Xylopi frutescens*, *Lippia pedunculosa*, and their individual compounds against *Aedes aegypti* Linnaeus. *Neotrop. Entomol.* 46, 223-230.
- Nerio, L.S., Olivero-Verbel, J., Stashenko, E., 2010. Repellent activity of essential oils: a review. *Bioresour. Technol.* 101, 372-378.
- Noosidum, A., Chareonviriyaphap, T., Chandrapatya, A., 2014. Synergistic repellent and irritant effect of combined essential oils on *Aedes aegypti* (L.) mosquitoes. *J. Vector Ecol.* 39, 298-305.
- Novak, R.J., Gerberg, E.J., 2005. Natural-based repellent products: efficacy for military and general public uses. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 21, 7-11.
- Oyedele, A.O., Gbolade, A.A., Sosan, M.B., Adewoyin, F.B., Soyelu, O.L., Orafidiya, O.O., 2002. Formulation of an effective mosquito-repellent topical product from lemongrass oil. *Phytomedicine* 9, 259-262.
- Paula, J.F.P., 2002. Estudo da ação repelente do óleo essencial de *Ocimum selloi* Benth contra o *Anopheles Brasiliensis* Chagas. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, p. 69 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública).
- Paula, J.P., Farago, P.V., Checchia, L.E., Hirose, K.M., Ribas, J.L., 2004. Atividade repelente do óleo essencial de *Ocimum selloi* Benth.(variedade eugenol) contra o *Anopheles braziliensis* Chagas. *Acta Farm. Bonaerense* 23, 376-378.
- Phasomkusolsil, S., Soonwera, M., 2011a. Efficacy of herbal essential oils as insecticide against *Aedes aegypti* (Linn.), *Culex quinquefasciatus* (Say) and *Anopheles dirus* (Peyton and Harrison). *Southeast Asian J.Trop. Med. Public Health* 42, 1083-1092.

Phasomkusolsil, S., Soonwera, M., 2011b. Comparative mosquito repellency of essential oils against *Aedes aegypti* (Linn.), *Anopheles dirus* (Peyton and Harrison) and *Culex quinquefasciatus* (Say). Asian Pac. J. Trop. Biomed. 1, S113-S118.

Prajapati, V., Tripathi, A.K., Aggarwal, K.K., Khanuja, S.P.S., 2005. Insecticidal, repellent and oviposition-deterrent activity of selected essential oils against *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. Bioresour. Technol. 96, 1749-1757.

Rajkumar, S., Jebanesan, A., 2010. Prevention of Dengue fever through plant based mosquito repellent *Clausena dentata* (Willd.) M. Roem (Family: Rutaceae) essential oil against *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) mosquito. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 14, 231-234.

Silva, A.L.S., 2012. Characterization and evaluation of larvicidal activity of essential oil of *Zingiber officinale* roscoe (ginger) front mosquito *Aedes aegypti*. 73 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA.

Silva, I.M.A., Martins, G.F., Melo, C.R., Santana, A.S., Faro, R.R., Blank, A.F., Alves, P.B., Picanço, M.C., Cristaldo, P.F., Araújo, A.P.A., Bacci, L., 2018. Alternative control of *Aedes aegypti* resistant to pyrethroids: lethal and sublethal effects of monoterpene bioinsecticides. Pest Manag. Sci. 74, 1001-1012.

Simas, N.K., Lima, E.D.C., Conceição, S.D.R., Kuster, R.M., Oliveira, Filho, A.D., Lage, C.L.S., 2004. Natural products for dengue transmission control– larvicidal activity of *myroxylon balsamum* (red oil) and of terpenoids and phenylpropanoids. Quím. nova 27, 46-49.

Simões, C.M.O., Schenkel, E.P., de Mello, J.C.P., Mentz, L.A., Petrovick, P.R., 2017. Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. Artmed Editora.

Soonwera, M., Phasomkusolsil, S., 2017. Adulticidal, larvicidal, pupicidal and oviposition deterrent activities of essential oil from *Zanthoxylum limonella* Alston (Rutaceae) against *Aedes aegypti* (L.) and *Culex quinquefasciatus* (Say). Asian Pac. J. Trop. Biomed. 7, 967-978.

Soonwera, M., 2015. Efficacy of essential oil from *Cananga odorata* (Lamk.) Hook. f. & Thomson (Annonaceae) against three mosquito species *Aedes aegypti* (L.), *Anopheles dirus* (Peyton and Harrison), and *Culex quinquefasciatus* (Say). Parasitol. Res. 114, 4531-4543.

Sritabutra, D., Soonwera, M., Waltanachanobon, S., Pongjai, S., 2011. Evaluation of herbal essential oil as repellents against *Aedes aegypti* (L.) and *Anopheles dirus* Peyton & Harrion. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 1, S124-S128.

Sritabutra, D., Soonwera, M., 2013. Repellent activity of herbal essential oils against *Aedes aegypti* (Linn.) and *Culex quinquefasciatus* (Say.). Asian Pac. J. Trop. Dis. 3, 271-276.

- Tabanca, N., Bernier, U.R., Tsilokia, M., Becnel, J.J., Sampson, B., Werle, C., Demirci, B., Başer, K.H., Blythe, E.K., Pounders, C., Wedge, D.E., 2010. *Eupatorium capillifolium* essential oil: chemical composition, antifungal activity, and insecticidal activity. *Nat. Prod. Commun.* 5, 1409-1415.
- Tawatsin, A., Wratten, S.D., Scott, R.R., Thavara, U., Techadamrongsin, Y., 2001. Repellency of volatile oils from plants against three mosquito vectors. *J. Vector Ecol.* 26, 76-82.
- Thomas, J., Webb, C.E., Narkowicz, C., Jacobson, G.A., Peterson, G.M., Davies, N.W., Russell, R.C., 2009. Evaluation of repellent properties of volatile extracts from the Australian native plant *Kunzea ambigua* against *Aedes aegypti* (Diptera: Culcidae). *J. med. Entomol.* 46, 1387-1391.
- Trigg, J.K., 1996. Evaluation of a eucalyptus-based repellent against *Culicoides impunctatus* (Diptera: Ceratopogonidae) in Scotland. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 12, 329-330.
- Trongtokit, Y., Rongsriyam, Y., Komalamisra, N., Apiwathnasorn, C., 2005. Comparative repellency of 38 essential oils against mosquito bites. *Phytother. Res.* 19, 303-309.
- Trongtokit, Y., Rongsriyam, Y., Komalamisra, N., Krisadaphong, P., Apiwathnasorn, C., 2004. Laboratory and field trial of developing medicinal local Thai plant products against four species of mosquito vectors. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 35, 325-333.
- Waliwitiya, R., Kennedy, C.J., Lowenberger, C.A., 2009. Larvicidal and oviposition-altering activity of monoterpenoids, trans-anethole and rosemary oil to the yellow fever mosquito *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Pest. Manag. Sci.* 65, 241-248.
- WHO, World Health Organization, 2018. Dengue and severe dengue. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.
- WHO, World Health Organization, 2009. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control: new edition.
- Zoubiri, S., Baaliouamer, A., 2014. Potentiality of plants as source of insecticide principles. *J. Saudi Chem. Soc.* 18, 925-938.

4.3 CAPÍTULO III - Manuscrito

Atividade larvicida de óleos essenciais contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)

Resumo

O mosquito *Aedes aegypti* é responsável pela transmissão de arboviroses, que comprometem a saúde pública. Para controlar este vetor, geralmente utiliza-se inseticidas sintéticos, no entanto, o emprego dessas substâncias podem desencadear impactos ambientais, resistência por parte do vetor, e comprometer a saúde humana. Na busca por alternativas ao uso de produtos sintéticos, os óleos essenciais (OEs) são apontados por muitos pesquisadores, como inseticidas naturais. Esta revisão bibliográfica teve por objetivo levantar a literatura que aborda OEs com propriedades larvicida contra *Ae. aegypti*. A partir de busca eletrônica em bases de dados (Pubmed, Science Direct e Scielo), abrangendo uma visão geral sobre as espécies de plantas usadas para obtenção de OEs, partes dos vegetais utilizadas, métodos de extração, técnicas analíticas, constituintes majoritários e/ou secundário com maior percentual, e as CL_{50} responsáveis pela mortalidade larval. Após análise dos estudos, identificaram-se plantas distribuídas em 30 famílias, 71 gêneros e 135 espécies, sendo que as famílias Lamiaceae, Myrtaceae, Piperaceae, Rutaceae e Euphorbiaceae, foram as que possuíram o maior número de espécies com propriedades tóxicas contra as larvas deste vetor. Verificou-se também que são usadas praticamente todas as partes dos vegetais para extração de OEs. Os principais métodos de extração identificados foram hidrodestilação e destilação por arraste de vapor. Tendo como principais técnicas analíticas CG-MS/GC-FID. Revelando a composição química, principalmente de compostos terpênicos. Neste contexto, os OEs são alternativas promissoras para produção de inseticidas naturais, ecologicamente corretos e biodegradáveis, com potencial para serem empregados em programas de controle de larvas do *Ae. aegypti*.

Palavras chaves: *Aedes aegypti*, óleos essenciais, bioinseticidas, atividade larvicida.

Introdução

A dengue é uma arbovirose transmitida por fêmeas infectadas do mosquito *Ae. aegypti*, existem quatro soro-tipos do vírus (1, 2, 3 e 4 DEN). Uma forma mais grave da doença, a dengue hemorrágica, tornou-se uma das principais causas de hospitalização e morte entre crianças e adultos na maior parte dos países da Ásia e da América Latina (Who, 2018). De acordo com a organização mundial da saúde (OMS), a dengue é um dos principais problemas de saúde pública, ocasionando cerca de 50 a 100 milhões de novos casos de infecções por ano (Who, 2012). Este mosquito também é responsável pela transmissão de outras arboviroses como febre amarela urbana, chikungunya e zika vírus (Zhao et al., 2017)

Estas doenças se manifestam com maior ocorrência em regiões tropicais e temperadas, onde há condições climáticas favoráveis a reprodução do mosquito. A qual se desenvolve, geralmente quando a população, gera criadouros artificiais como garrafas, pneus descartáveis, vasos de planta, tanques de água e qualquer outro recipiente que possa acumular água limpa e que facilitam o desenvolvimento da larva do *Ae. aegypti* e conseqüentemente a disseminação do inseto (Carvalho et al., 2003; Jansen e Beebe, 2010).

Existe uma constante preocupação, na busca por meios que controle este mosquito, visando à redução da disseminação e propagação das doenças. Geralmente utiliza-se produtos químicos sintéticos. Sendo que, o emprego de substâncias como *fenitrothion*, *temephos* e *malathion*, consiste na principal medida utilizada pelos programas de saúde pública, para controle do *Ae. aegypti* (Furtado et al., 2005). No entanto, o uso indiscriminado de substâncias sintéticas tem causado resistência por parte do vetor, além de apresentar toxicidade para o meio ambiente (Luna et al., 2004; Simas et al., 2004; Beserra et al., 2007).

Esses problemas têm alertado e motivado muitos pesquisadores na busca por produtos, para controle do vetor, que sejam mais seguros e biodegradáveis. Uma alternativa apontada por vários estudiosos é o uso de produtos naturais, dentre os quais estão os óleos essenciais (OEs) (Silva, 2006; Gomes et al., 2016).

Os OEs são misturas complexas de substâncias voláteis, lipofílicas, odoríferas e líquidas, obtidas de vegetais (Simões et al., 2017). Produzidos por mais de 17.500 espécies de plantas aromáticas, pertencentes a algumas famílias, entre as quais estão incluídas as Asteraceae, Lauraceae, Myrtaceae e Lamiaceae (Regnault-Roger et al.,

2012). Quanto a composição, são formados principalmente por monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóides, metabólitos que conferem suas propriedades organolépticas (Bizzo, Hovell e Resende, 2009).

Entre as propriedades biológicas exercidas pelos óleos voláteis, destacam-se atividades sedativas e ansiolíticas, (Carvalho-Freitas e Costa, 2002), anti-inflamatórias (Passos et al., 2007), antinociceptivas e antiespasmódicas, (de Pinho et al., 2012), antimicrobianas, (de Araújo et al., 2004), e repelentes de insetos vetores (Sritabutra et al., 2011; Lalthazuali e Mathew, 2016).

No que se refere às atividades inseticidas desempenhadas por produtos naturais, especialmente contra *Ae. aegypti*, estudos relatam o potencial tóxico dos OEs, contra todos os estádios de desenvolvimento do vetor, ou seja, realizando atividades ovicida, larvicida, pupicida e adulticida (de Lima et al., 2013; Aguiar et al., 2015; Soonwera, 2015; Soonwera e Phasomkusolsil, 2017).

Sabendo da importância do controle desse vetor e baseado nas atividades desempenhadas por compostos botânicos, esta revisão teve por objetivo realizar um levantamento bibliográfico dos estudos que tratam da ação de OEs com propriedades inseticidas, restringindo-se a atividade larvicida, contra o mosquito *Ae. aegypti*. Dando ênfase, a aspectos relacionados a espécies de plantas utilizadas para extração de OEs, métodos de extração, técnicas cromatográficas, constituintes químicos e as concentrações letais (CL₅₀) responsáveis pela mortalidade larval.

2. Metodologia

Esta revisão de literatura sistemática integrativa foi realizada a partir de pesquisa em bases de dados (Pubmed, Science Direct e Scielo), buscando estudos publicados sobre a utilização de OEs com atividade larvicida contra o mosquito *Ae. aegypti*, ao longo de um período de 18 anos (janeiro de 2000 a março de 2018). Os termos “*Aedes aegypti*” e “óleo essencial” (combinados) foram usados como descritores. Foram incluídos, nesta revisão, estudos que descreviam as partes das plantas utilizadas para extração do óleo, métodos de extração e a CL₅₀. Foram excluídos os artigos que não apresentavam as informações citadas anteriormente, bem como os estudos que descreviam OEs com efeitos ovicida, pupicida, adulticida, repelente e também aqueles que relatavam a obtenção de OEs por meio de fornecedores comerciais. Não foram analisadas as pesquisas que apresentavam o objeto de estudo através de resumos,

monografias, dissertações, e teses. Após a análise dos estudos, estes foram organizados em uma tabela, constando as informações relativas aos critérios de inclusão e também descrições de técnicas analíticas e de constituintes químicos presentes nos OEs.

3. Resultados e Discussão

A busca eletrônica foi realizada por dois revisores independentes (MAS e MACS), a qual disponibilizou um total de 822 artigos, entretanto, após uma triagem nos bancos de dados, com aplicação dos critérios de inclusão, e considerando que os artigos listados em duas ou mais bases foram considerados apenas uma vez, deste total, foram selecionados 100 artigos para serem analisados, visto que os demais não atenderam os critérios de inclusão. Excluiu-se artigos que não relatavam OEs com ação larvicida ou que não estavam dentro dos limites do período compreendido entre (janeiro de 2000 a março de 2018). Verificou-se que os estudos demonstraram o potencial de OEs contra larvas de *Ae. aegypti* em diferentes estádios de desenvolvimento (Principalmente o III estádio larval).

As pesquisas apresentam OEs extraídos de plantas de várias regiões. Considerando-se que, após a análise dos estudos, identificou-se plantas distribuídas em 30 famílias, 71 gêneros e 135 espécies. Sendo que as famílias Lamiaceae, Myrtaceae, Piperaceae, Rutaceae e Euphorbiaceae foram as que possuíram o maior número de espécies, com 17, 16, 11, 10, 10, respectivamente.

A Tabela 1 demonstra as famílias e espécies que foram relatadas nos artigos selecionados. Enquanto, a Tabela 2, apresenta as partes das plantas que foram utilizadas para realizar a extração dos OEs, os métodos de extração, as técnicas analíticas, os constituintes químicos majoritários e/ou secundário com maior percentual, e os valores das concentrações letais (CL₅₀).

Tabela 1 – Famílias, gêneros e espécies de plantas citadas nesta revisão

| Famílias | Espécies de plantas |
|-----------------|--|
| Zingiberaceae | <i>Zingiber officinale</i> L., <i>Zingiber officinale</i> Roscoe., <i>Zingiber nimmonii</i> (J. Graham) Dalzell, <i>Zingiber cernuum</i> , <i>Alpinia purpurata</i> , <i>Alpinia speciosa</i> K. Schum., <i>Curcuma longa</i> Linn, <i>Curcuma aromática</i> , <i>Curcuma zedoaria</i> Roscoe. |
| Lamiaceae | <i>Ocimum americanum</i> L., <i>Ocimum gratissimum</i> L., <i>Ocimum canum</i> , <i>Ocimum basilicum</i> L., <i>Origanum scabrum</i> Boiss. & Heldr., <i>Mentha x villosa</i> Hudson, <i>Mentha piperita</i> L., <i>Mentha spicata</i> (Linn.), <i>Perilla frutescens</i> (L.) Britt., <i>Hyptis fruticosa</i> Salzm, <i>Hyptis pectinata</i> Poit., |

| | |
|------------------|--|
| | <i>Hyptis martiusii</i> Benth, <i>Rosmarinus officinalis</i> L., <i>Salvia elegans</i> Vahl, <i>Salvia leucanta</i> Cav <i>Salvia officinalis</i> L, <i>Vitex negundo</i> L. |
| Piperaceae | <i>Piper aduncum</i> L., <i>Piper aduncum</i> Vell., <i>Piper arboreum</i> Aubl., <i>Piper marginatum</i> Jacq., <i>Piper gaudichaudianum</i> Kunth, <i>Piper humaytanum</i> Yunck, <i>Piper hostmanianum</i> (Miq.) C. DC, <i>Piper permucronatum</i> Yunck, <i>Piper corcovadensis</i> (Miq.) C. DC, <i>Piper klotzschianum</i> (Kunth) C. DC., <i>Piper betle</i> L. |
| Apiaceae | <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) A.W. Hill, <i>Apium graveolens</i> , <i>Angelica dahurica</i> Benth. et Hooker, <i>Coriandrum sativum</i> , <i>Echinophora lamondiana</i> B.Yildiz et Z.Bahcecioglu |
| Euphorbiaceae | <i>Croton rhamnifolioides</i> , <i>Croton argyrophyllus</i> , <i>Croton argyrophyllus</i> Muell, <i>Croton</i> <i>zehntneris</i> Pax et Hoffm, <i>Croton sonderianus</i> Muell, <i>Croton nepetaefolius</i> Bail, <i>Croton</i> <i>heliotropiifolius</i> Kunth, <i>Croton pulegioides</i> Baill., <i>Croton regelianus</i> , <i>Croton tetradenius</i> |
| Myrtaceae | <i>Pimenta dioica</i> Lindl, <i>Psidium guajava</i> L., <i>Psidium myrsinites</i> DC., <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & Perry, <i>Syzygium lanceolatum</i> , <i>Eucalyptus camaldulensis</i> (Dehn), <i>Eucalyptus</i> <i>urophylla</i> , <i>Eucalyptus dunnii</i> (Maiden), <i>Eucalyptus gunnii</i> (Hook), <i>Eucalyptus grandis</i> , <i>Eucalyptus tereticornis</i> (Smith), <i>Eucalyptus saligna</i> (Smith), <i>Eucalyptus nitens</i> , <i>Eucalyptus</i> <i>citriodora</i> (Hook.) K.D.Hill & L.A.S. Johnson, <i>Eugenia piauhiensis</i> Vellaff, <i>Eugenia</i> <i>triquetra</i> O. Berg |
| Verbenaceae | <i>Lippia sidoides</i> Cham., <i>Lippia gracilis</i> Schauer, <i>Lippia gracilis</i> HBK , <i>Lippia origanoides</i> Kunth., <i>Lippia multiflora</i> , <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson, <i>Lippia</i> <i>pedunculosa</i> Hayek |
| Asteraceae | <i>Tagetes patula</i> , <i>Tagetes erecta</i> , <i>Tagetes lucida</i> Cav, <i>Tanacetum argenteum</i> (Lam.) Willd., <i>Artemisia absinthium</i> , <i>Blumea eriantha</i> , <i>Salmea scandens</i> (L.) DC., <i>Sphaeranthus indicus</i> Linn, <i>Vanillosmopsis arborea</i> Baker. |
| Rutaceae | <i>Zanthoxylum armatum</i> DC, <i>Clausena dentata</i> (Willd) M. Roam., <i>Clausena anisata</i> (Willd.) Hook. f. ex Benth, <i>Clausena excavata</i> Burm. f., <i>Chloroxylon swietenia</i> DC., <i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck, <i>Murraya exotica</i> L., <i>Ruta chalepensis</i> L., <i>Swinglea glutinosa</i> (Blanco) Merr., <i>Feronia limonia</i> |
| Annonaceae | <i>Guatteria hispida</i> , <i>G. blepharophylla</i> , <i>G. friesiana</i> , <i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook.F & Thomson |
| Siparunaceae | <i>Siparuna guianensis</i> Aubl., <i>Siparuna camporum</i> (Tul.) A. DC. |
| Cupressaceae | <i>Cupressus arizonica</i> var <i>glabra</i> (Sudw.) Little, <i>Cryptomeria japonica</i> D. Don, <i>Cunninghamia</i> <i>konishii</i> Hayata |
| Bursaceae | <i>Commiphora leptophloeos</i> , <i>Boswellia ovalifoliolata</i> |
| Lauraceae | <i>Aniba duckei</i> Kostermans, <i>Cinnamomum osmophloeum</i> Kaneh., <i>Umbellularia californica</i> |
| Poaceae | <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf, <i>Cymbopogon proximus</i> , <i>Cymbopogon flexuosus</i> (Nees ex Steud) Wats |
| Boraginaceae | <i>Auxemma glazioviana</i> Taub., <i>Cordia leucomalloides</i> , <i>Cordia curassavica</i> |
| Fabaceae | <i>Pterodon polygalaeiflorus</i> Benth, <i>Copaifera multijuga</i> Hayne, <i>Acacia nilótica</i> |
| Araliaceae | <i>Dendropanax morbifera</i> , <i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. & Maxim.) Maxim. |
| Meliaceae | <i>Guarea convergens</i> , <i>Guarea humaitensis</i> , <i>Guarea scabra</i> , <i>Guarea silvatica</i> |
| Aristolochiaceae | <i>Aristolochia trilobata</i> , <i>Asarum heterotropoides</i> |

| | |
|------------------|--|
| Pinaceae | <i>Pinus sylvestris</i> , <i>Cryptomeria japonica</i> D. Don |
| Cucurbitaceae | <i>Coccinia grandis</i> |
| Scrophulariaceae | <i>Capraria biflora</i> |
| Pinaceae | <i>Pinus kesiya</i> Royle ex. Gordon |
| Arecaceae | <i>Syagrus coronata</i> |
| Myristicaceae | <i>Myristica fragrans</i> Houtt |
| Liliaceae | <i>Allium monanthum</i> Maxim. |
| Amaranthaceae | <i>Achyranthes áspera</i> |
| Ranunculaceae | <i>Nigella sativa</i> L. |
| Polygonaceae | <i>Polygonum hydropiper</i> L. |

3.1 Métodos de extração de óleos essenciais

Neste trabalho, verificou-se que são utilizadas praticamente todas as partes dos vegetais para extração de óleos voláteis, onde as principais partes da planta utilizadas foram as folhas, seguido pelos rizomas, caules, sementes e frutos.

Existem diferentes métodos de extração para separar óleos voláteis das diversas partes que constituem o vegetal. Entre os quais destacam-se a enfloração, destilação por hidrodestilação e arraste por vapor de água, prensagem a frio ou espremedura, extração com solventes e extração por fluido supercrítico (Simões et al., 2017). No estudo realizado por Scheffer (1993) foram discutidas as vantagens e desvantagens de alguns destes métodos.

Nesta revisão verificou-se que a extração por hidrodestilação foi método mais utilizado, seguida pelo processo de destilação por arraste a vapor. No processo de hidrodestilação, o material vegetal fica em contato direto com a água fervente. Já no método de destilação por arraste a vapor, o material vegetal é colocado em uma placa perfurada distante da água, á qual é aquecida e uma fluxo de vapor atravessa o material, ou seja, nesse processo não há contato direto da planta com a água em ebulição. Em ambos os processos, a mistura dos vapores de água e óleo ao se condensar separa-se em camadas por diferenças de densidade (Koketsu e Gonçalves, 1991; Simões et al., 2017).

3.2 Técnicas Cromatográficas

Para identificar os constituintes químicos presentes nos OEs são utilizadas técnicas analíticas. Nesta revisão verificamos que as principais técnicas empregadas

foram a Cromatografia Gasosa (GC), Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa (CG-MS) e Cromatografia Gasosa por Detector de Ionização de Chama (GC-FID).

A cromatografia a gás é empregada para identificação, teste de pureza e determinação quantitativa, sendo um método aplicado a substâncias e seus derivados, os quais se vaporizam sob as temperaturas utilizadas. Entre os detectores, os por ionização de chama (FID), são os mais usados, no entanto, conforme o objetivo da análise pode-se utilizar outros detectores como: nitrogênio-fósforo, espectrometria de massas, espectrometria no infravermelho com transformada de Fourier, condutividade térmica, captura de elétrons, e outros (Brasil, 2010).

Neste trabalho verificou-se também que os compostos terpênicos foram os constituintes mais expressivos, revelados na maioria das análises químicas. Estes compostos constituem distintas classes estruturais e funcionais, sendo produzidos de combinações de muitas unidades de base 5-carbono (C₅) denominados isopreno (Bakkali et al., 2008).

Vale ressaltar que pode existir variação na revelação da composição dos constituintes, pois existem pesquisas que apontam alguns fatores que podem influenciar na qualidade, composição e rendimento de OEs. Entre estes fatores estão a temperatura, (Rocha; Ming; Marques, 2000), horário de colheita, (do Nascimento et al., 2006), secagem, (Borsato, 2007), condições de armazenamento, (Guimarães et al., 2008), e entre outros.

3.3 Potencial larvicida de óleos essenciais

As CL₅₀ dos OEs descritas na Tabela 2, demonstram os valores das concentrações tóxicas responsáveis por causar 50 % de mortalidade na população das larvas de *Ae. aegypti*. Como a OMS não estabeleceu um critério padrão para designar a atividade larvicida de produtos naturais, vários pesquisadores criaram critérios próprios para evidenciar o potencial dos larvicidas de mosquitos derivados de produtos naturais. A exemplo do estudo realizado por Kiran et al. (2006) no qual os compostos que exibiram a concentração letal (CL₅₀ <100 µg/mL), foram considerados com efeito larvicida significativo. Já Cheng et al. (2003) estabeleceram uma classificação em que os compostos com CL₅₀ >100 µg/mL foram considerados não ativos, os com CL₅₀ <100

$\mu\text{g/mL}$ ativos e aqueles com $\text{CL}_{50} < 50 \mu\text{g/mL}$ foram considerados os larvicidas mais potentes.

Baseado nos critérios de Cheng et al. (2003) e Kiran et al. (2006). Descrevemos as CL_{50} com potencial larvicida, desde estudos que apresentaram alta toxicidade a pesquisas que relatam baixa atividade larvicida, fornecendo uma visão geral da potencialidade dos óleos voláteis. Vale ressaltar que a CL_{50} , pode variar de acordo com o tempo de exposição das larvas aos OEs, sendo que a maioria dos estudos relataram tempos de exposição de 24 h e 48 h para a realização dos experimentos.

Entre os vários estudos analisados, pesquisas demonstraram que cultivares diferentes da mesma espécie de planta, pode apresentar variação no potencial da atividade larvicida. Mendes et al. (2017) investigaram o potencial larvicida do óleo essencial de 5 cultivares de *Psidium guajava* L. (SEC, C4, C6, PAL, PET) contra *Ae. aegypti*. Os OEs apresentaram valores de CL_{50} variando de 39,48 a 64,25 $\mu\text{g mL}^{-1}$. A cultivar SEC foi a mais promissora, uma vez que apresentou a menor CL_{50} e também um dos maiores rendimentos de óleo (0,35 %) entre as cultivares.

No estudo realizado por Tabanca et al. (2015) avaliaram a atividade larvicida do óleo essencial de 2 cultivares de *Perilla frutescens* (verde e vermelha), o óleo de perilla verde apresentou atividade larvicida com valor de CL_{50} (51,0 ppm), contra *Ae. aegypti*, enquanto a perilla vermelha, na dose mais alta (125 ppm) demonstrou letalidade para apenas 60 % das larvas. Santos et al. (2012) investigaram a atividade larvicida do óleo essencial extraído das brácteas e eixos florais de duas variedades da espécie *Alpinia purpurata* (vermelha e rosa) contra *Ae. aegypti*, resultando valores de CL_{50} de 80,7 ppm e 71,5 ppm, respectivamente, demonstrando que a variante *A. purpurata* (rosa) apresentou a menor concentração letal.

Outro fator que pode interferir na atividade larvicida, está relacionado com a idade da planta. Cheng et al. (2009) investigaram a ação do óleo essencial extraído das folhas de *Cryptomeria japonica* em diferentes idades (58, 42 e 26 anos), e verificaram que o óleo de *C. japonica* de 58 anos, apresentou maior eficácia contra as formas imaturas de *Ae. aegypti*.

Tabela 2– Espécies de plantas e parte utilizadas, métodos de extração, técnicas analíticas, constituintes majoritários/secundários principais, CL₅₀ e referências

| Espécies | Partes utilizadas | Métodos de extração | Técnicas analíticas | Constituintes majoritários /secundários principais (%) | CL₅₀ (µg/mL) | Referências |
|---|--|----------------------------|----------------------------|---|--|-----------------------------|
| <i>Zingiber officinale</i> Roscoe | Rizomas | Hidrodestilação | GC-MS-IE- Ion trap | α -zingibereno (27,14) | 76,07 µg/mL | Gomes et al. (2016) |
| <i>Piper aduncum</i> L. | Folhas | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | 1,8-cineole (53,9) | 289,9 µg/mL | Oliveira et al. (2013) |
| ¹ <i>Piper arboreum</i> Aubl. ² <i>Piper marginatum</i> Jacq. ³ <i>Piper aduncum</i> Vell. | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ Germacrene D (31,83) Bicyclogermacrene (21,40) ² (E) -metil isoeugenol (27,08), (E) -acetilo (23,98) ³ (E) -isocroweacina (29,52) and Apiole (28,62) | ¹ 55 µg/mL ² 34 µg/mL ³ 46 µg/mL | Santana et al. (2015) |
| <i>Vitex negundo</i> L. | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | 2R- Acetoximetil-1,3,3-trimetil-4T-(3-metil-2-buten-1-il)-1-ciclo-hexano (27,199) | 77,35 µg/mL | Balasubramani et al. (2017) |
| <i>Myristica fragrans</i> Houtt | ¹ Folhas ² Frutos | Destilação a vapor | GC-MS | ¹ β -pineno (27,82) ² Croweacin (23,03) | ¹ 133,8 µg/mL ² 110,1 µg/mL | Carolina e Maman, (2016) |
| <i>Croton argyrophyllus</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Spathulenol (22,80) | 0,31 µg/mL | Cruz et al. (2017) |
| <i>Vanillosmopsis arborea</i> Baker | Caule | Hidrodestilação | GC-MS | Alfa-bisabolol | 15900 µg/mL | Furtado et al. (2005) |
| ¹ <i>Guatteria hispida</i> , ² <i>G. blepharophylla</i> ³ <i>G. friesiana</i> | Folhas | Hidrodestilação | CG-FID GC-MS NMR | ¹ β -Pinene (1F) (36,0), α -Pinene (1E) (31,0) and (E)-Caryophyllene (1G) (21,0) ² Caryophyllene oxide (1D) (70,0) ³ β -Eudesmol (1B) (52,0) and γ -Eudesmol (1C) (24,0) | ¹ 85,74 µg/mL ² 58,72 µg/mL ³ 52,60 µg/mL | Aciole et al. (2011) |
| <i>Siparuna guianensis</i> Aubl. | ¹ Folhas ² Caule ³ Frutas | Hidrodestilação | GC GC-MS | ¹ β -myrcene (79,71) ² β -myrcene (26,91) e δ -elemene (20,92) ³ 2-Tridecanone (38,75) , 2-Undecanone (26,5) | ¹ 0,98a µg/mL ² 1,76b µg/mL ³ 2,46c µg/mL | Aguiar et al. (2015) |
| <i>Commiphora leptophloeos</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | α -Phellandrene (26,26) | 99,4 µg/mL | da Silva et al. (2015) |
| ¹ <i>Pimenta dioica</i> Lindl ² <i>Aniba duckei</i> Kostermans | ¹ Folhas ² Galhos | Hidrodestilação | CG-MS | – | 113950±2110 µg/mL | Pereira et al. (2014) |

| | | | | | | |
|--|---|----------------------------|---------------------------------------|--|--|------------------------------|
| <i>Mentha piperita</i> L. | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Linalool (51,8) | 367,6 µg/mL | Da Silva Ramos et al. (2017) |
| ¹ <i>Eugenia piauhiensis</i> Vellaff. ² <i>Psidium myrsinites</i> DC. ³ <i>Siparuna camporum</i> (Tul.) A. DC. ⁴ <i>Lippia gracilis</i> Schauer | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ γ-Elemene (17,48) ² (E)-β-Caryophyllene (26,05), α-Humulene (23, 92) ³ γ-Patchoulene (28,63) ⁴ 1,8-Cineole (56,16) | ¹ 230 µg/mL ² 292 µg/mL ³ 251 µg/mL ⁴ 282 µg/mL | Dias et al. (2015) |
| <i>Capraria biflora</i> | Folhas | Hidrodestilação | CG-MS CG-FID. | α-humuleno (43,07) , trans-cariofileno (31,11) | 73,39 µg/mL | Souza et al. (2012) |
| <i>Auxemma glazioviana</i> Taub. | Caule | Hidrodestilação | CG-MS | α-bisabolol (46,38) e α-cadinol (21,03) | 2,98 µg/mL | Costa et al. (2002) |
| <i>Pterodon polygalaeflorus</i> Benth | Frutos | Hidrodestilação | Shimadzu gas chromato- graph | β-cariofileno | 134,90±0,25 µg/mL | Pimenta et al. (2006) |
| ¹ <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & Perry ² <i>Lippia sidoides</i> Cham. ³ <i>Hyptis martiusii</i> Benth | ¹ Botões floríferos ² Folhas ³ Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ Eugenol (80,8) ² Timol (43,5), α-Felandreno (22,4) ³ 1,8-Cineol (24,3%), δ-3-Careno (22,5) | ¹ 21,4 µg/mL ² 19,5 µg/mL ³ 18,2 µg/mL | Costa et al. (2005) |
| ¹ <i>Cordia leucomalloides</i> ² <i>Cordia curassavica</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS GC-FID | ¹ δ-cadineno (17,4) ² α-pineno (20,5) | ¹ 63,1 µg/mL ² 97,7 µg/mL | Santos et al. (2006) |
| <i>Copaifera multijuga</i> Hayne | Oléo resina | Destilação | GC-MS | β-caryophyllene (57,1) | 18 µg/mL | Trindade et al. (2013) |
| <i>Coccinia grandis</i> | Folhas | Destilação hidrelétrica | GC,GC-MS | n-Eicosano (30,04), n-tetracosano (39,18) | 48,20 µg/mL | Mohammed et al. (2017) |
| ¹ <i>Ocimum americanum</i> L. ² <i>Ocimum gratissimum</i> L. | Folhas e Ramos | Destilação vapor | a GC-MS | ¹ E-Methyl-Cinnamate (70,9) ² Eugenol (43,7) e 1,8-Cineole (32,7) | ¹ 67 µg/mL ² 60 µg/mL | Cavalcanti et al. (2004) |
| ¹ <i>Syzygium aromaticum</i> ² <i>Pinus sylvestris</i> | ¹ Brotos ² agulhas | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ Eugenol (80,5), ² 3-Cyclohexene-1-methanol - alpha. alpha.4- trimethyl (27,17) | ¹ 92,56 µg/mL ² 100.39 µg/mL | Fayemiwo et al. (2014) |
| <i>Mentha x villosa</i> Hudson | Folhas | Destilação vapor | a GC-MS | Rotundifolone (70,96) | 45,0 µg/mL | Lima et al. (2014) |
| <i>Syagrus coronata</i> | Sementes | Hidrodestilação | GC-MS | Ácido octanóico (40,55), ácido dodecanoico (40,48) | 21,07 µg/mL | Santos et al. (2017) |

| | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------|-----------------|--|--|---------------------------------|
| <i>Psidium guajava</i> L. (cultivar SEC) | Folhas | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | (E)-Caryophyllene (26,6) | 39,48 µg/mL | Mendes et al. (2017) |
| <i>Lippia origanoides</i> Kunth. | Folhas | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | Carvacrol (48,31) | 187,3±0,9 µg/mL | Mar et al. (2018) |
| <i>Dendropanax morbifera</i> | Flores | Hidrodestilação | GC-MS | γ-elemeno (18,59) | 62,32 µg/mL | Chung et al. (2009) |
| <i>Clausena dentata</i> (Willd) M. Roam. | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Sabineno (21,27) | 140,2 µg/mL | Rajkumar e Jebanesan, (2010) |
| <i>Pinus kesiya</i> Royle ex. Gordon | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | β-Pinene (38,9), α-Pinene (21,8) | 57 µg/mL | Govindarajan et al. (2016) |
| <i>Tagetes patula</i> | Folhas | Destilação a vapor | GC GC-MS | Limonene (13,6) | 13,57 µg/mL | Dharmagadda et al. (2005) |
| <i>Salmea scandens</i> (L.) DC. | Casca do caule | Hidrodestilação | GC GC-MS | N-Isobutyl-(2E,4E,8Z,10Z)- dodecatetraenamida (22,5) | 0,3 µg/mL | Villa-Ruano et al. (2015) |
| <i>Perilla frutescens</i> (L.) Britt. (cultivar verde) | Partes aéreas | hidrodestilação | GC-FID GC-MS | Perilla aldehyde (48,4) | 51,0 µg/mL | Tabanca et al. (2015) |
| ¹ <i>Eucalyptus camaldulensis</i> ² <i>Eucalyptus urophylla</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | ¹ α-Pinene (22,52), α-Phellandrene (20,08), p-Cymene (21,69) ² 1,8-Cineole (58,34) | ¹ 31,0 µg/mL ² 95,5 µg/mL | Cheng et al. (2009) |
| <i>Clausena anisata</i> (Willd.) Hook. f. ex Benth | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | β-pineno (32,8), sabineno (28,3) | 130,19 µg/mL | Govindarajan, (2010) |
| ¹ <i>Alpinia purpurata</i> (variante red) ² <i>Alpinia purpurata</i> (variante pink) | Brácteas e eixos florais | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ β-cariofileno (18,26) ² β-pineno (26, 56) | ¹ 80,7 µg/mL ² 71,5 µg/mL | Santos et al. (2012) |
| ¹ <i>Piper permucronatum</i> Yunck ² <i>Piper hostmanianum</i> (Miq.) C. DC ³ <i>Piper gaudichaudianum</i> Kunth ⁴ <i>Piper humaytanum</i> Yunck | Folhas | Destilação a vapor | GC GC-MS | ¹ Dillapiol (54,70), Miristicina (25,61) ² Asaricina (27,37), Miristicina (20,26) ³ Viridiflorol (27,50) ⁴ Óxido de cariofileno (16,63) | ¹ 36 µg/mL ² 54 µg/mL ³ 121 µg/mL ⁴ 156 µg/mL | de Morais et al. (2007) |
| <i>Cryptomeria japonica</i> D. Don (58anos) | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | 16-Kaurene (20,44) | 28,4 µg/mL | Cheng et al. (2009) |
| <i>Aristolochia trilobata</i> | Caules | Hidrodestilação | GC-MS FID | Acetato de sulfato (25,64), Limoneno (24,80) | 97,38 µg/mL | Silva et al. (2018) |

| | | | | | | |
|--|--|-------------------------|--------------------|--|---|-----------------------------|
| <i>Piper marginatum</i> Jacq. | ¹ Folhas, ² Caules ³ Inflorescências | Hidrodestilação | GC GC-MS | ¹ (Z)-Asarone (30,4) ² Patchouli alcohol (25,7), (E)-Asarone (32,6) ³ Patchouli alcohol (23,4), (E)-Asarone (22,1) | ¹ 23,8±0,4 µg/mL ² 19,9±0,5 µg/mL ³ 19,9±0,5 µg/mL | Autran et al. (2009) |
| <i>Piper corcovadensis</i> (Miq.) C. DC | Folhas | Hidrodestilação | GC,GC-MS GC-FID | 1-butyl-3,4-metilenodioxibenzeno (30,62) | 30,52 µg/mL | da Silva et al. (2016) |
| <i>Cunninghamia konishii</i> Hayata | ¹ Madeira ² Folha | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | ¹ Cedrol (53,03), α -pineno (25,57) ² α -pineno (34,89) | ¹ 185,7 µg/mL ² 91,7 µg/mL | Cheng et al. (2013) |
| ¹ <i>Hyptis fruticosa</i> Salzm ² <i>Hyptis pectinata</i> Poit. ³ <i>Lippia gracilis</i> HBK | Folhas | Destilação de água | GC-MS | ¹ 1,8-Cineole (15,79) ² β -Caryophyllene(40,90) Caryophyllene oxide (38,05) ³ Carvacrol (44,43) | ¹ 502 µg/mL ² 366 µg/mL ³ 98 µg/mL | Silva et al. (2008) |
| <i>Piper klotzschianum</i> (Kunth) C. DC. | ¹ Raízes ² Sementes | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | ¹ 1-Butyl-3,4-methylenedioxybenzene (96,19±0,01) ² 1-Butyl-3,4-methylenedioxybenzene (36,92) | ¹ 110,0 µg/mL ² 13,27µg/mL | do Nascimento et al. (2013) |
| <i>Cupressus arizonica</i> var. <i>glabra</i> (Sudw.) Little | Cones femininos | Hidrodestilação | GC GC-MS | α -pineno (68,5) | 33,7 µg/mL | Ali et al. (2013) |
| ¹ <i>Croton zehntneris</i> Pax et Hoffm ² <i>Croton sonderianus</i> Muell ³ <i>Croton nepetaefolius</i> Bail ⁴ <i>Croton argyrophyloide</i> Muell | Folhas | Destilação a vapor | GC-MS | ¹ <i>trans</i> -Anethole (91,29) ² Spathulenol (38,32) ³ Methyleugenol (44,34) ⁴ β -trans-Guaiene (37,51) | ¹ 126,2 µg/mL ² 54,5 µg/mL ³ 66,4 µg/mL ⁴ 94,6 µg/mL | de Lima et al. (2013) |
| <i>Feronia limonia</i> | Folhas | Destilação hidrelétrica | GC GC-MS | Estragole (34,69) e β -pineno (23,59) | 11,59 µg/mL | Senthilkumar et al. (2013) |
| <i>Syzygium aromaticum</i> | Material vegetal seco | Hidrodestilação | GC-MS GC-FID | Eugenol (80,50) | 62,3 µg/mL | Barbosa et al. (2012) |
| <i>Coriandrum sativum</i> | Sementes | Hidrodestilação | GC-MS | Linalol (55,09) | 21,55 µg/mL | Chung et al. (2012) |
| <i>Mentha spicata</i> (Linn.) | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Carvona (48,60), <i>cis</i> -carveol (21,30) | 56,08 µg/mL | Govindarajan et al. (2012) |
| ¹ <i>Mentha piperita</i> L. ² <i>Ocimum basilicum</i> L. ³ <i>Curcuma longa</i> L. ⁴ <i>Zingiber officinale</i> L. | ¹ Folhas ² Folhas ³ Rizomas ⁴ Rizomas | Hidrodestilação | – | – | ¹ 47,54 µg/mL ² 148,5 µg/mL ³ 115,6 µg/mL ⁴ 40,5 µg/mL | Kalaivani et al. (2012) |
| <i>Tagetes erecta</i> | Folhas e caules | Hidrodestilação | GC-MS | Piperitona (45,72) | 79,78 µg/mL | Marques et al. (2011) |

| | | | | | | |
|--|--|--------------------|-----------------------|---|--|---------------------------|
| <i>Apium graveolens</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | 4'-Chloro-4,4-dimethyl-3-(1-imidazolyl)-valerophenone (19,90) | 59,32 µg/mL | Nagella et al. (2012) |
| <i>Coriandrum sativum</i> | ¹ Folhas ² hastes | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ Ciclododecanol (23,11) ² phytol (61,86) | ¹ 26,93 µg/mL ² 29,39 µg/mL | Chung et al. (2012) |
| <i>Angelica dahurica</i> Benth. et Hooker | Folhas | Hidrodestilação | - | - | 43,12 µg/mL | Chung et al. (2012) |
| <i>Allium monanthum</i> Maxim. | Hastes | Hidrodestilação | GC-MS | Trissulfureto de dimetilo (23,21) | 23,14 µg/mL | Moon, (2011) |
| ¹ <i>Guarea convergens</i> ² <i>Guarea humaitensis</i> ³ <i>Guarea scabra</i> ⁴ <i>Guarea silvatica</i> | ¹ Ramos ² Ramos ³ Folhas ⁴ Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ Alfa-santaleno (26,26) ² Epóxido de cariofileno (40,91) ³ Cis-cariofileno (33,37) ⁴ Epóxido de cariofileno (36,54) | ¹ 145,1 µg/mL ² 48,6 µg/mL ³ 98,6 µg/mL ⁴ 117,8 µg/mL | Magalhães et al. (2010) |
| ¹ <i>Croton heliotropiifolius</i> Kunth ² <i>Croton pulegioides</i> Baill. | Folhas | Hidrodestilação | GC GC-MS GC-FID | ¹ Beta-cariofileno (35,82) ² Beta-cariofileno (20,96) | ¹ 544 µg/mL ² 159 µg/mL | Dória et al. (2010) |
| <i>Eugenia triquetra</i> O. Berg | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Linalol (17,5), limoneno (16,9) | 64,8±5,6 µg/mL | Mora et al. (2010) |
| <i>Asarum heterotropoides</i> | Raiz | Destilação a vapor | GC GC-MS | Safrole (20,31), Methyleugenol (20,63) | 23,82 µg/mL | Perumalsamy et al. (2009) |
| <i>Piper aduncum</i> | Folhas e galhos | Hidrodestilação | GC GC-MS | Dillapiole (86,9) | 54,5 µg/mL | de Almeida et al. (2009) |
| <i>Clausena excavata</i> Burm. f., | ¹ Folhas ² Galhos | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | ¹ Safrole (75,85) ² Safrole (65,80) | ¹ 137,1 µg/mL ² 40,1 µg/mL | Cheng et al. (2009) |
| <i>Croton regelianus</i> | ¹ Folha ² Folha | Hidrodestilação | GC-MS GC-FID | ¹ P-cimeno (22,3) ² Ascaridole (33,9), p-cimeno (21,6) | 66,74 µg/mL 24,22 µg/mL | Torres et al. (2008) |
| <i>Eucalyptus grandis</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | α-pinene (52,71) | 32,4 µg/mL | Lucia et al. (2007) |
| <i>Zanthoxylum armatum</i> DC | Sementes | Hidrodestilação | GC GC-MS | Linalool (57) | 54 µg/mL | Tiwary et al. (2007) |
| ¹ <i>Alpinia speciosa</i> K. Schum. ² <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf ³ <i>Rosmarinus officinalis</i> L. | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ Eucaliptol (19,80) ² 3,7-dimetilooct-2,6-dienal (36,05), α-citral (49,10) ³ Cânfora (37,60), eucaliptol (20,25) | ¹ 0,94 µg/mL ² 0,28 µg/mL ³ 1,18 µg/mL | Freitas et al. (2010) |
| <i>Curcuma zedoaria</i> Roscoe | Rizoma | Destilação a vapor | GC-MS | β-tumerona (19,88) | 33,45 µg/mL | Champakaew et al. (2007) |
| <i>Chloroxylon swietenia</i> DC | ¹ Folhas ² Caules | Hidrodestilação | GC GC-MS | ¹ Geijerene (26,90) ² Geijerene (17,68) | ¹ 16,5 µg/mL ² 20,4 µg/mL | Kiran et al. (2006) |

| | | | | | | |
|---|--|--------------------|-----------------|--|--|----------------------------------|
| <i>Curcuma aromatica</i> | Rizomas | Destilação a vapor | GC-MS | Curcumene (25,71), 1H-3a, 7-methanoazulene (30,02) | 36,30 µg/mL | Choochote et al. (2005) |
| <i>Zingiber cernuum</i> | Rizomas | Hidrodestilação | GC GC-MS | <i>Trans</i> -caryophyllene (31, 8) | 44,88 µg/mL | Rajeswary et al. (2017) |
| <i>Sphaeranthus indicus</i> Linn | Folhas | Destilação a vapor | GC-MS | 3,5-di-tercetil-4-hidroxibenzaldeído (24,9), benzeno, 2- (1,1-dimetiletil) -1,4-dimetoxi (22,54). | 140 µg/mL | Chellappandian et al. (2018) |
| <i>Boswellia ovalifoliolata</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | β-Pinene (21,5) | 66,24 µg/mL | Benelli et al. (2017) |
| ¹ <i>Cymbopogon proximus</i> ² <i>Lippia multiflora</i> ³ <i>Ocimum canum</i> | Folhas | Hidrodestilação | – | – | ¹ 171,8 µg/mL ² 253,5 µg/mL ³ 258,5 µg/mL | Bassole et al. (2003) |
| <i>Cinnamomum osmophloeum</i> Kaneh. | ¹ Folhas ² Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ Trans-cinnamaldehyde (85,32) ² trans-cinnamaldehyde(50,93), cinnamyl acetate (28,48) | ¹ 136 µg/mL ² 244 µg/mL | Cheng et al. (2004) |
| <i>Cryptomeria japonica</i> D. Don | ¹ Folhas ² Cascas | Destilação de água | – | – | ¹ 137,6 µg/mL ² 248,1 µg/mL | Cheng et al. (2003) |
| <i>Nigella sativa</i> L. | Sementes | Hidrodestilação | GC GC-MS | Thymol (19,13) | 99,9 µg/mL | Raj et al. (2015) |
| <i>Murraya exotica</i> L. | Folhas | Hidrodestilação | GC GC-MS | β-humuleno (40,62), benzoato de benzila (23,96) | 35,8 µg/mL | Krishnamoorthy et al. (2015) |
| ¹ <i>Salvia elegans</i> Vahl ² <i>Salvia leucanta</i> Cav ³ <i>Salvia officinalis</i> L. | Partes aéreas | Hidrodestilação | GC-FID GC-MS | ¹ Borneol (17,4) ² Caryophyllene oxide (13,5) ³ α-thujone (25,8), viridiflorol (20,4) | ¹ 114,4 µg/mL ² 229,5 µg/mL ³ 356,9 µg/mL | Ali et al. (2015) |
| <i>Polygonum hydropiper</i> L. | Folhas | Destilação a vapor | GC-MS | Acetic acid (36,03), n-propyl acetate (20,67), confertifolin (6,6,9a-trimethyl-4, 5,5a,6,7,8,9,9a-octahydronaphtho[1,2-c] furan-3 (1H)-one (22,91) | 190,72 µg/mL | Maheswaran e Ignacimuthu, (2015) |
| <i>Croton rhamnifolioides</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Sesquicineole (16,79) | 122,3 µg/mL | Santos et al. (2014) |
| <i>Tanacetum argenteum</i> (Lam.) Willd. subsp. <i>argenteum</i> (Lam.) | Partes aéreas | Destilação em água | GC GC-MS | α -pineno (67,9) | 93,34 µg/mL | Ali et al. (2014) |
| <i>Citrus paradisi</i> Macf | Cascas do fruto | Destilação a vapor | GC-MS | Ocimene (52,04) | 180,46 µg/mL | Ivoke et al. (2013) |

| | | | | | | |
|---|----------------------------|-----------------------|-------------------|---|---|-----------------------------------|
| ¹ <i>Tagetes lucida</i> Cav ² <i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P. Wilson ³ <i>Lippia origanoides</i> Kunth ⁴ <i>Eucalyptus citriodora</i> (Hook.) K.D.Hill & L.A.S. Johnson ⁵ <i>Cymbopogon citratus</i> (DC.) Stapf ⁶ <i>Cymbopogon flexuosus</i> (Nees ex Steud) Wats ⁷ <i>Citrus sinensis</i> Osbeck ⁸ <i>Swinglea glutinosa</i> (Blanco) Merr. ⁹ <i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook. F & Thomson | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ Methyl chavicol (92,1) ² Carvone (38,3), Limonene (31,8) ³ Carvacrol (32,3) ⁴ Citronellal (49,3) ⁵ Neral (29,0), Geranial (26,0), β-Myrcene (20,2) ⁶ Geranial (37,5), Neral (28,2) ⁷ Limonene (71,3) ⁸ β-Pinene piperitenone (49,6) ⁹ Benzyl acetate (18,2) | ¹ 66,27 µg/mL ² 44,26 µg/mL ³ 53,37 µg/mL ⁴ 71,22 µg/mL ⁵ 123,30 µg/mL ⁶ 17,16 µg/mL ⁷ 20,61 µg/mL ⁸ 65,71 µg/mL ⁹ 52,96 µg/mL | Vera et al. (2014) |
| <i>Ruta chalepensis</i> L. | Partes aéreas (needles) | Hidrodestilação | GC,GC-MS | 2-undecanona (43,2), 2-nonanona (27,9) | 22,2 µg/mL | Ali et al. (2013) |
| <i>Umbellularia californica</i> | Folhas | Destilação em água | GC-MS | Umbellulone (36,7) | 52,6 µg/mL | Tabanca et al. (2013) |
| <i>Blumea eriantha</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC,GC-MS | (4E,6Z)-allo-ocimene (12,8) | 44,82 µg/mL | Benelli et al. (2017) |
| <i>Zingiber nimmonii</i> (J. Graham) Dalzell | Rizomas | Hidrodestilação | GC-MS | β-Caryophyllene (26,9) | 44,46 µg/mL | Govindarajan et al. (2016) |
| <i>Echinophora lamondiana</i> B.Yildiz et Z.Bahcecioglu | Folhas | Destilação de água | GC- FID GC -MS | δ-3-carene (75,0) | 138,3 µg/mL | Ali et al. (2015) |
| <i>Acacia nilotica</i> | Sementes | Hidrodestilação | GC-MS | Hexadecano (18,440) | 3,174 µg/mL | Vivekanandhan et al. (2018) |
| <i>Eucalyptus nitens</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | 1,8-cineole(22,88), p-cymene (22,46) | 52,83 µg/mL | Alvarez costa et al. (2017) |
| <i>Syzygium lanceolatum</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC,GC-MS | Phenyl propanal (18,3) | 55,11 µg/mL | Benelli et al. (2017) |
| <i>Lippia pedunculosa</i> Hayek | Folhas | Hidrodestilação | CG-MS FID | Piperitenone oxide (70,35 ± 4,16) Limonene (25,10 ± 3,50) | 58,0 µg/mL | Nascimento et al. (2017) |
| <i>Petroselinum crispum</i> (Mill.) A.W.Hill | Fruta | Destilação a vapor | GC-MS | Timol (42,41), p-cimeno (27,71) e γ-terpineno (20,98) | 43,22 µg/mL | Intirach et al. (2016) |
| <i>Artemisia absinthium</i> | Folhas | Hidrodestilação | GC,GC-MS | (E) -β-farneseno (31,6), (Z) -β-ocimeno (27,8) | 46,33 µg/mL | Govindarajan e Benelli, (2016) |

| | | | | | | |
|--|---|--------------------|--------------|---|--|-----------------------------------|
| <i>Origanum scabrum</i> Boiss.& Heldr. | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | Carvacrol (48,2) | 67,13 µg/mL | Govindarajan et al. (2016) |
| ¹ <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr ² <i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck | Brotos Casca de Frutos | Hidrodestilação | GC-MS FID | ¹ Eugenol (65,99), β- aryophyllene(28,32) ² Limonene (91,88) | ¹ 92,97 µg/mL ² 13,70 µg/mL | Araujo et al. (2016) |
| <i>Croton tetradenius</i> | Folhas | Hidrodestilação | CG-MS FID | Camphor (25,49) | 0,00152 µg/mL | da Silva Carvalho et al. (2016) |
| <i>Piper betle</i> L. | Folhas | Destilação a vapor | – | – | 0,64 µg/mL | Vasantha-Srinivasan et al. (2017) |
| <i>Eleutherococcus senticosus</i> (Rupr. & Maxim.) Maxim. | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | α-Bisabolol (26,46) | 28,23 µg/mL | Zhai et al. (2017) |
| ¹ <i>Zingiber officinalis</i> ² <i>Achyranthes aspera</i> | ¹ Rizoma ² Folha e caule | Destilação a vapor | – | – | ¹ 154 µg/mL ² 761 e 668 µg/mL | Khandagle et al. (2011) |
| ¹ <i>Eucalyptus dunnii</i> (Maiden) ² <i>Eucalyptus gunnii</i> (Hook) ³ <i>Eucalyptus tereticornis</i> (Smith) ⁴ <i>Eucalyptus camaldulensis</i> (Dehn) ⁵ <i>Eucalyptus saligna</i> (Smith) | Folhas | Hidrodestilação | GC-MS | ¹ 1,8-Cineole (48,48) ² 1,8-Cineole (17,95) ³ 1,8-Cineole (63,04), α-Pinene (22,80) ⁴ 1,8-Cineole (49,65), α-Pinene (30,65) ⁵ 1,8-Cineole (34,02), p-Cymene (21,25), γ-Terpinene(20,13) | ¹ 25,23 µg/mL ² 21,13 µg/mL ³ 22,14 µg/mL ⁴ 26,75 µg/mL ⁵ 22,16 µg/mL | Lucia et al. (2008) |
| Legenda FID: Detector de ionização de Chama; GC: Cromatografia Gasosa; MS: Espectrometria de Massa; GC-MS: Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas; GC-FID: Cromatografia Gasosa por Detector de Ionização de Chama; GC-MS-IE-Ion trap: Cromatografia acoplada ao espectrômetro de massas por impacto de elétrons e analisador de armadilha de íons; NMR: Ressonância magnética nuclear; SPME: Microextração em fase sólida. | | | | | | |

A literatura também relata o uso de nanoemulsões contendo OEs e/ou constituintes químicos isolados contra *Ae. aegypti*. No estudo desenvolvido por Duarte et al. (2015) com uma nanoemulsão do óleo das folhas de *Rosmarinus officinalis* (Lamiaceae), observou-se níveis de mortalidade frente as larvas do mosquito na concentração de 250 ppm, após 24 h ($80 \pm 10\%$) e 48 h ($90 \pm 10\%$).

Botas et al. (2017) utilizaram o óleo essencial das folhas de *Baccharis reticularia* e seu principal composto o D-limoneno (25,7 %) para produzir formulações de nanoemulsões, as quais apresentaram propriedades larvicidas contra o vetor. Com valores estimados de CL_{50} de $144,68 \mu\text{g/mL}^{-1}$ e $81,19 \mu\text{g/mL}^{-1}$, respectivamente, após 48 h de exposição. Outros estudos também apontam o uso de nanoemulsões de compostos derivados de diferentes espécies de plantas, com propriedades larvicidas frente ao mosquito da dengue (Balasubramani et al., 2017; Jesus et al., 2017).

Para potencializar a ação tóxica de compostos botânicos, pesquisas descrevem que o uso de OEs misturados pode conferir ação sinérgica ou aditiva na atividade inseticida (Noosidum et al., 2014; Benelli et al., 2017; Intirach et al., 2012). No estudo feito por Muturi et al. (2017) a combinação dos OEs de *Leptospermum scoparium* + *Origanum vulgare*, mostraram uma interação sinérgica, com potencial tóxico frente larvas de *Ae. aegypti*.

3.4 Atividade larvicida de constituintes químicos

Os componentes de um óleo essencial comumente variam de 20 a 200, que conforme a sua concentração na mistura, podem ser chamados de constituintes majoritários, quando apresenta (de 20 a 95 %), constituintes secundários (1 a 20 %) e componentes – traço (inferior a 1 %) (Simões et al., 2017). Na Tabela 2, está representado os componentes majoritários, porém quando os OEs não eram dotados de constituintes majoritários, descrevemos o secundário de maior percentual.

Vários estudos relatam o uso de componentes químicos, derivados de plantas, com propriedades inseticidas (Silva et al., 2008; Torres et al., 2008; Rocha et al., 2015). No estudo realizado por Govindarajan (2010) avaliou-se a atividade larvicida dos principais componentes extraídos do óleo essencial de *Clausena anisata* (Sabinene, β -Pinene, Linalool, Estragole e Germacrene - D) os quais apresentaram valores de CL_{50} de 21,20; 27,69; 38,64; 12,70; 18,76 ppm, respectivamente, demonstrando potencial inseticida contra as larvas de *Ae. aegypti*.

A toxicidade do óleo volátil, nem sempre, está relacionada a seu componente majoritário, uma vez que seus demais constituintes podem agir sinergicamente. A exemplo do estudo realizado por Gomes et al. (2016) os quais evidenciaram a atividade larvicida do óleo essencial de *Zingiber officinale*, onde o constituinte α -zingibereno, apesar de estar presente em maior percentual (27,14 %), o efeito tóxico do óleo não pode ser conferido apenas a esse composto, pois os demais componentes podem agir na atividade larvicida. Doria et al. (2010) também demonstraram a ação sinérgica dos componentes menores dos OEs de *Croton heliotropiifolius* e *Croton pulegioidorus*, uma vez que os óleos apresentaram maior atividade larvicida do que o β -cariofileno, principal constituinte de ambas as espécies.

Pesquisas apontam que os grupos funcionais dos compostos químicos também podem interferir na atividade larvicida. No estudo realizado por Lucia et al. (2013) avaliou-se a toxicidade de 6 componentes com diferentes grupos funcionais, o α -terpineol, 4-terpineol e 1,8-cineol (monoterpenos oxigenados) e γ -terpineno, p-cimeno e α -cineol (hidrocarbonetos terpênicos) contra larvas de *Ae. aegypti*, revelando maior efeito larvicida aos componentes agrupados como hidrocarbonetos terpênicos. De Moraes et al. (2007) testaram a atividade larvicida do óleo volátil de quatro espécies *Piper* frente ao culicídeo, onde os óleos de *P. permucronatum* e *P. hostmanianum* por possuírem o maior teor de arilpropanóides foram os mais ativos.

Kumar et al. (2014) investigaram a atividade larvicida do óleo essencial extraído das sementes de *Apium graveolens* contra o IV estágio do *Ae. aegypti*, resultando em uma LC_{50} de 16,10 ppm após uma exposição de 24 h. A presença de flavonóides, lactonas e terpenóides como os principais constituintes, revelados na análise fitoquímica qualitativa do óleo, foi sugerida como o provável papel dos efeitos tóxicos. O estudo feito por Nagella et al. (2012) também demonstrou o potencial tóxico do óleo de *A. graveolens* frente as larvas do vetor, com valor de CL_{50} de 59,32 ppm após o mesmo período de exposição, no entanto, o produto volátil foi extraído das folhas da planta.

A toxicidade de componentes químicos frente as larvas do vetor, além do potencial letal, pode desencadear alterações morfológicas. Fujiwara et al. (2017) observaram a atividade larvicida dos composto (cinamato de metila, linalol e ambos combinados), as larvas quando expostas, apresentaram alterações morfológicas, com danos no intestino médio e sistema traqueal de inundação, dificultando a sobrevivência e o desenvolvimento dos estádios larvais.

3.5 Teste de compostos voláteis, oriundos de Plantas, em organismos não alvo.

A literatura retrata que vários estudos desenvolvem testes de toxicidade em organismos não alvos, com OEs e/ou constituintes químicos isolados de plantas. Govindarajan et al. (2016) avaliaram a toxicidade aguda, do óleo essencial do rizoma de *Zingiber nimmonii* contra larvas de três espécies de mosquitos vetores *Anopheles stephensi*, *Ae. aegypti* e *Culex quinquefasciatus*, obteve-se valores de CL₅₀ de 41,19, 44,46 e 48,26 µg/mL, respectivamente. Estes autores, ao realizar ensaios com organismos aquáticos não alvo (*Diplonychus indicus* e *Gambusia affinis*), o óleo essencial foi mais seguro com CL₅₀ de 3241,53 e 9250,12 µg/mL, respectivamente.

No estudo realizado por Benelli et al. (2017) o óleo volátil de *Blumea eriantha* e seus principais constituintes (4E,6Z)-allo-ocimene, carvotanacetone e acetato de dodecilo, apresentaram toxicidade contra larvas de *Ae. aegypti*. Ao avaliar estes compostos em organismos não alvo, predadores aquáticos de larvas de mosquito (*Anisops bouvieri*, *Diplonychus indicus*, *Poecilia reticulata*, *Gambusia affinis*), demonstraram valores de LC₅₀ variando de 519 a 11.431 µg/ mL. Park et al. (2011) indicaram que OEs das espécies *Melaleuca linariifolia*, *Melaleuca dissitiflora*, *Melaleuca quinquenervia*, *Eucalyptus globulus* (Myrtaceae), exibiram efeitos tóxicos contra larvas de *Ae. aegypti*, e quando foram testados contra o crustáceo *Daphnia magna*, demonstraram atividade mínima no ecossistema aquático e apresentaram baixos resíduos na água em relação aos larvicidas sintéticos.

Cruz et al. (2017) avaliaram a toxicidade aguda do óleo essencial das folhas de *Croton argyrophyllus* em larvas de *Ae. aegypti* (III e IV estádios) e também contra a fêmea adulta *Mus musculus* (camundongo). Seus experimentos mostraram efeitos tóxicos sobre as larvas do vetor nas concentrações avaliadas, as quais foram inferiores às necessárias para provocar toxicidade aguda no rato comum. Outros estudos também apontam os OEs e/ou componentes químicos isolados, como promissores larvicidas não prejudiciais ao meio ambiente, contra artrópodes vetores, com avaliação previa de toxicidade, contra organismos aquáticos, mamíferos e o meio ambiente, prevendo a segurança para a sua utilização (Govindarajan e Benelli, 2016; Fujiwara et al., 2017).

4. Conclusão

Os OEs oriundos de plantas apresentam constituintes químicos que demonstram propriedades tóxicas contra *Ae. aegypti*, e ao contrário das substâncias sintéticas, são assinalados como produtos seguros, biodegradáveis e ecologicamente corretos. Demonstrando serem produtos promissores para utilização em programas de controle de larvas de *Ae. aegypti*. A partir deste levantamento bibliográfico verificou-se que são utilizadas praticamente todas as partes das plantas para obtenção de óleos, onde a folha dos vegetais foi a principal parte usada para extração. Tendo como principal método de extração a hidrodestilação, seguida pelo processo de destilação por arraste a vapor. Observou-se também que as principais técnicas analíticas empregadas para identificação dos constituintes químicos presentes nos OEs foram a GC, GC-MS e GC-FID, revelando principalmente compostos terpênicos.

Referências

- Cruz, R.C.D., Silva, S.L.C.E., Souza, I.A., Gualberto, S.A., Carvalho, K.S., Santos, F.R., Carvalho, M.G., 2017. Toxicological Evaluation of Essential Oil From the Leaves of *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae) on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Mus musculus* (Rodentia: Muridae). *J. Med. Entomol.* 54, 985-993.
- Govindarajan, M., Rajeswary, M., Benelli, G., 2016. Chemical composition, toxicity and non-target effects of *Pinus kesiya* essential oil: an eco-friendly and novel larvicide against malaria, dengue and lymphatic filariasis mosquito vectors. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 129, 85-90.
- Mar, J.M., Silva, L.S., Azevedo, S.G., França, L.P., Goes, A.F.F., dos Santos, A.L., Bezerra, J.D.A., Nunomura, R.D.C.S., Machado, M.B., Sanches, E.A., 2018. *Lippia organoides* essential oil: An efficient alternative to control *Aedes aegypti*, *Tetranychus urticae* and *Cerataphis lataniae*. *Ind. Crops Prod.* 111, 292-297.
- Villa-Ruano, N., Pacheco-Hernández, Y., Rubio-Rosas, E., Lozoya-Gloria, E., Mosso-González, C., Ramón-Canul, L.G., Cruz-Durán, R., 2015. Essential oil composition and biological/pharmacological properties of *Salmea scandens* (L.) DC. *Food Control* 57, 177-184.
- Aciole, S.D., Piccoli, C.F., Duque L, J.E., Costa, E.V., Navarro-Silva, M.A., Marques, F.A., Sales Maia, B.H., Pinheiro, M.L., Rebelo, M.T., 2011. Insecticidal activity of three species of *Guatteria* (Annonaceae) against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Rev. Colomb. Entomol.* 37, 262-268.

Aguiar, R.W.S., dos Santos, S.F., da Silva Morgado, F., Ascencio, S.D., de Mendonça Lopes, M., Viana, K.F., Didonet, J., Ribeiro, B.M., 2015. Insecticidal and repellent activity of *Siparuna guianensis* Aubl.(Negramina) against *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. PloS one 10, e0116765.

Ali, A., Demirci, B., Kiyani, H.T., Bernier, U. R., Tsikolia, M., Wedge, D.E., Khan, I.A., Baser, K.H.C., Tabanca, N., 2013. Biting deterrence, repellency, and larvicidal activity of *Ruta chalepensis* (Sapindales: Rutaceae) essential oil and its major individual constituents against mosquitoes. J. Med. Entomol.. 50, 1267-1274.

Ali, A., Tabanca, N., Demirci, B., Baser, K.H.C., Ellis, J., Gray, S., Lackey B.R, Murphy C., Khan, I.A., Wedge., D.E., 2013. Composition, mosquito larvicidal, biting deterrent and antifungal activity of essential oils of different plant parts of *Cupressus arizonica* var. *glabra* ('Carolina Sapphire'). Nat. Prod. Commun. 8, 257-260.

Ali, A., Tabanca, N., Demirci, B., Blythe, E.K., Ali, Z., Baser, K.H.C., Khan, I.A., 2015. Chemical composition and biological activity of four *Salvia* essential oils and individual compounds against two species of mosquitoes. J. Agric. Food Chem. 63, 447-456.

Ali, A., Tabanca, N., Kurkcuoglu, M., Duran, A., Blythe, E.K., Khan, I.A., Baser, K.H.C., 2014. Chemical composition, larvicidal, and biting deterrent activity of essential oils of two subspecies of *Tanacetum argenteum* (Asterales: Asteraceae) and individual constituents against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). J. Med. Entomol. 51, 824-830.

Ali, A., Tabanca, N., Ozek, G., Ozek, T., Aytac, Z., Bernier, U.R., Agramonte N.M., Baser K.H., Khan, I.A., 2015. Essential oils of *Echinophora lamondiana* (apiales: Umbelliferae): A relationship between chemical profile and biting deterrence and larvicidal activity against mosquitoes (Diptera: Culicidae). J. Med. Entomol. 52, 93-100.

Alvarez Costa, A., Naspi, C.V., Lucia, A., Masuh, H.M., 2017. Repellent and Larvicidal Activity of the Essential Oil From *Eucalyptus nitens* Against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). J. Med. Entomol. 54, 670-676.

Araujo, A.F.D.O., Ribeiro-Paes, J.T., Deus, J.T.D., Cavalcanti, S.C.D.H., Nunes, R. D.S., Alves, P.B., Macoris, M.D.L.D.G., 2016. Larvicidal activity of *Syzygium aromaticum* (L.) Merr and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oils and their antagonistic effects with temephos in resistant populations of *Aedes aegypti*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 111, 443-449.

Autran, E.S., Neves, I.A., Da Silva, C.S.B., Santos, G.K.N., Da Câmara, C.A.G., Navarro, D.M.A.F., 2009. Chemical composition, oviposition deterrent and larvicidal activities against *Aedes aegypti* of essential oils from *Piper marginatum* Jacq.(Piperaceae). Bioresour. Technol. 100, 2284-2288.

Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M., 2008. Biological effects of essential oils – A review. Food Chem. Toxicol. 46, 446–475.

Balasubramani, S., Rajendhiran, T., Moola, A.K., e Diana, R.K.B., 2017. Development of nanoemulsion from *Vitex negundo* L. essential oil and their efficacy of antioxidant, antimicrobial and larvicidal activities (*Aedes aegypti* L.). *Environ. Sci. Pollut. Res.* 24, 15125-15133.

Barbosa, J.D.F., Silva, V.B., Alves, P.B., Gumina, G., Santos, R.L.C., Sousa, D.P., Cavalcanti, S.C.H., 2012. Structure–activity relationships of eugenol derivatives against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae. *Pest manag. Sci.* 68, 1478-1483.

Bassolé, I.H., Guelbeogo, W.M., Nébié, R., Costantini, C., Sagnon, N., Kabore, Z. I., Traoré, S.A., 2003. Ovicidal and larvicidal activity against *Aedes aegypti* and *Anopheles gambiae* complex mosquitoes of essential oils extracted from three spontaneous plants of Burkina Faso. *Parassitologia* 45, 23-26.

Benelli, G., Govindarajan, M., Rajeswary, M., Senthilmurugan, S., Vijayan, P., Alharbi, N.S., Kadaikunnan, S., Khaled, J.M., 2017. Larvicidal activity of *Blumea eriantha* essential oil and its components against six mosquito species, including Zika virus vectors: the promising potential of (4*E*,6*Z*)-allo-ocimene, carvotanacetone and dodecyl acetate. *Parasitol. Res.* 116, 1175-1188.

Benelli, G., Pavela, R., Canale, A., Cianfaglione, K., Ciaschetti, G., Conti, F., Nicoletti, M., Senthil-Nathan, S., Mehlhorn, H., Maggi, F., 2017. Acute larvicidal toxicity of five essential oils (*Pinus nigra*, *Hyssopus officinalis*, *Satureja montana*, *Aloysia citrodora* and *Pelargonium graveolens*) against the filariasis vector *Culex quinquefasciatus*: synergistic and antagonistic effects. *Parasitol. Int.* 66, 166-171.

Benelli, G., Rajeswary, M., e Govindarajan, M., 2017. Towards green oviposition deterrents? Effectiveness of *Syzygium lanceolatum* (Myrtaceae) essential oil against six mosquito vectors and impact on four aquatic biological control agents. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 1-10.

Benelli, G., Rajeswary, M., Vijayan, P., Senthilmurugan, S., Alharbi, N. S., Kadaikunnan, S., Khaled, J.M., Govindarajan, M., 2017. *Boswellia ovalifoliolata* (Burseraceae) essential oil as an eco-friendly larvicide? Toxicity against six mosquito vectors of public health importance, non-target mosquito fishes, backswimmers, and water bugs. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 1-8.

Beserra, E.B., Fernandes, C.R., de FC. de Queiroga, M., de Castro, F.P., 2007. Resistance of *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) Populations to Organophosphates Temephos in the Paraíba State, Brazil. *Neotrop. Entomol.* 36, 303-307.

Bizzo, H.R., Hovell, A.M.C., Rezende, C.M., 2009. Brazilian essential oils: general view, developments and perspectives. *Quím. Nova* 32, 588-594.

Borsato, A.V., Doni-Filho, L., Côcco, L.C., Paglia, E.C., 2007. Essential oil yield and chemical composition of chamomile [*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert] under drying air temperature of 70° C. *Ciênc. Agrár.* 28, 635-644.

Botas, G.D.S., Cruz, R.A., de Almeida, F.B., Duarte, J.L., Araújo, R.S., Souto, R.N. P., Ferreira, R., Carvalho, J.C.T., Santos, M.G., Rocha, L., Pereira, V.L.P., Fernandes, C.P.,

2017. *Baccharis reticularia* DC. and Limonene Nanoemulsions: Promising Larvicidal Agents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Control. *Molecules* 22, 1990.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p., 1v/il.

Carolina, A., Maman, M., 2016. Larvicidal Activity of Essential Oils from the Leaves and Fruits of Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt) Against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Turkish J.A.F. Sci.Tech.* 4, 552-556.

Carvalho, A.F.U., Melo, V.M.M., Craveiro, A.A., Machado, M.I.L., Bantim, M.B., Rabelo, E.F., 2003. Larvicidal activity of the essential oil from *Lippia sidoides* Cham. against *Aedes aegypti* Linn. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 98, 569-571.

Carvalho-Freitas, M.I.R., Costa, M., 2002. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biol. Pharm. Bull.* 25, 1629-1633.

Cavalcanti, E.S.B., Morais, S.M.D., Lima, M.A.A., Santana, E.W.P., 2004. Larvicidal activity of essential oils from Brazilian plants against *Aedes aegypti* L. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 99, 541-544.

Champakaew, D., Choochote, W., Pongpaibul, Y., Chaithong, U., Jitpakdi, A., Tuetun, B., Pitasawat, B., 2007. Larvicidal efficacy and biological stability of a botanical natural product, zedoary oil-impregnated sand granules, against *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). *Parasitol. Res.* 100, 729-737.

Chellappandian, M., Thanigaivel, A., Vasantha-Srinivasan, P., Edwin, E.S., Ponsankar, A., Selin-Rani, S., Kalaivani, K., Senthil-Nathan, S., Benelli, G., 2018. Toxicological effects of *Sphaeranthus indicus* Linn.(Asteraceae) leaf essential oil against human disease vectors, *Culex quinquefasciatus* Say and *Aedes aegypti* Linn., and impacts on a beneficial mosquito predator. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 25, 10294-10306.

Cheng, S.S., Chang, H.T., Chang, S.T., Tsai, K.H., Chen, W.J., 2003. Bioactivity of selected plant essential oils against the yellow fever mosquito *Aedes aegypti* larvae. *Bioresour. Technol.* 89, 99-102.

Cheng, S.S., Chang, H.T., Lin, C.Y., Chen, P.S., Huang, C.G., Chen, W.J., Chang, S.T., 2009. Insecticidal activities of leaf and twig essential oils from *Clausena excavata* against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* larvae. *Pest Manag. Sci.* 65, 339-343.

Cheng, S.S., Chua, M.T., Chang, E.H., Huang, C.G., Chen, W.J., Chang, S.T., 2009. Variations in insecticidal activity and chemical compositions of leaf essential oils from *Cryptomeria japonica* at different ages. *Bioresour. Technol.* 100, 465-470.

Cheng, S.S., Huang, C.G., Chen, Y.J., Yu, J.J., Chen, W.J., Chang, S.T., 2009. Chemical compositions and larvicidal activities of leaf essential oils from two eucalyptus species. *Bioresour. Technol.* 100, 452-456.

- Cheng, S.S., Lin, C.Y., Chung, M.J., Liu, Y.H., Huang, C.G., Chang, S.T. 2013. Larvicidal activities of wood and leaf essential oils and ethanolic extracts from *Cunninghamia konishii* Hayata against the dengue mosquitoes. *Ind. Crops Prod.* 47, 310-315.
- Cheng, S.S., Liu, J.Y., Tsai, K.H., Chen, W.J., Chang, S.T., 2004. Chemical composition and mosquito larvicidal activity of essential oils from leaves of different *Cinnamomum osmophloeum* provenances. *J. Agric. Food Chem.* 52, 4395-4400.
- Choochote, W., Chaiyasit, D., Kanjanapothi, D., Rattanachanpichai, E., Jitpakdi, A., Tuetun, B., Pitasawat, B., 2005. Chemical composition and anti-mosquito potential of rhizome extract and volatile oil derived from *Curcuma aromatica* against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J. Vector Ecol.* 30, 302-309.
- Chung, I.M., Ahmad, A., Kim, E.H., Kim, S.H., Jung, W.S., Kim, J.H., Nayeem A., Nagella, P., 2012. Immunotoxicity activity from the essential oils of coriander (*Coriandrum sativum*) seeds. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 34(3), 499-503.
- Chung, I.M., Ahmad, A., Kim, S.J., Naik, P.M., Nagella, P., 2012. Composition of the essential oil constituents from leaves and stems of Korean *Coriandrum sativum* and their immunotoxicity activity on the *Aedes aegypti* L. *Immunopharmacol. immunotoxicol.* 34, 152-156.
- Chung, I.M., Kim, E.H., Lee, J.H., Lee, Y.C., Moon, H.I., 2012. Immunotoxicity activity from various essential oils of *Angelica* genus from South Korea against *Aedes aegypti* L. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 34, 42-45.
- Chung, I.M., Seo, S.H., Kang, E.Y., Park, S.D., Park, W.H., Moon, H.I., 2009. Chemical composition and larvicidal effects of essential oil of *Dendropanax morbifera* against *Aedes aegypti* L. *Biochem. Syst. Ecol.* 37, 470-473.
- Costa, J.G.M., Magalhães, H.I.F, Lemos, T.L.G., Pessoa, O.D.L., Pinheiro, G.M., 2002. Estudo fitoquímico de *Auxemma glazioviana* Taub. *Rev. Bras. Farmacogn.* 12, 68-69.
- Costa, J. G.M., Rodrigues, F.F.G., Angélico, E.C., Silva, M.R., Mota, M.L., Santos, N.K.A., Cardoso, A.L.H., Lemos, T.L.G., 2005. Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *Hyptis martiusii*, *Lippia sidoides* e *Syzigium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. *Rev. Bras. Farmacogn.* 15, 304-309.
- Cruz, R.C.D., Silva, S.L.C.E., Souza, I.A., Gualberto, S.A., Carvalho, K.S., Santos, F.R., Carvalho, M.G., 2017. Toxicological Evaluation of Essential Oil From the Leaves of *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae) on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Mus musculus* (Rodentia: Muridae). *J. Med. Entomol.* 54, 985-993.
- da Silva Carvalho, K., e Silva, S.L.D.C., de Souza, I.A., Gualberto, S.A., da Cruz, R.C.D., dos Santos, F.R., de Carvalho, M.G., 2016. Toxicological evaluation of essential oil from the leaves of *Croton tetradenius* (Euphorbiaceae) on *Aedes aegypti* and *Mus musculus*. *Parasitol. Res.* 115, 3441-3448.

da Silva Ramos, R., Rodrigues, A.B.L., Farias, A.L.F., Simões, R.C., Pinheiro, M. T., Ferreira, R.M.D.A., Costa Barbosa, L.M., Picanço Souto, R.N., Fernandes J.B., Santos, L.D.S., de Almeida, S.S., 2017. Chemical composition and in vitro antioxidant, cytotoxic, antimicrobial, and larvicidal activities of the essential oil of *Mentha piperita* L.(Lamiaceae). Scientific World Journal, 2017.

da Silva, M.F.R., Bezerra-Silva, P.C., de Lira, C.S., de Lima Albuquerque, B.N., Neto, A.C.A., Pontual, E.V., Maciel, J.R., Paiva, P.M.G., Navarro, D.M.D.A.F., 2016. Composition and biological activities of the essential oil of *Piper corcovadensis* (Miq.) C. DC (Piperaceae). Exp. Parasitol. 165, 64-70.

da Silva, R.C.S., Milet-Pinheiro, P., da Silva, P.C.B., da Silva, A.G., da Silva, M.V., Navarro, D.M.D.A.F., da Silva, N.H., 2015. (E)-Caryophyllene and α -Humulene: *Aedes aegypti* oviposition deterrents elucidated by gas chromatography-electrophysiological assay of *Commiphora leptophloeos* leaf oil. PloS One 10, e0144586.

de Almeida, R.R.P., Souto, R.N.P., Bastos, C.N., da Silva, M.H.L., Maia, J.G.S., 2009. Chemical Variation in *Piper aduncum* and Biological Properties of Its Dillapiole-Rich Essential Oil. Chem. Biodivers. 6, 1427-1434.

de Araújo, J.C.L., Lima, E.D.O., de Ceballos, B.S., Kristerson, R.D.L., de Souza, E. L., Santos Filho, L., 2004. Ação antimicrobiana de óleos essenciais sobre microrganismos potencialmente causadores de infecções oportunistas. Rev. Patol. Trop. 33, 55-64.

de Lima, G.P.G., de Souza, T.M., de Paula Freire, G., Farias, D.F., Cunha, A.P., Ricardo, N.M.P.S., de Moraes, S.M., Carvalho, A.F.U., 2013. Further insecticidal activities of essential oils from *Lippia sidoides* and *Croton* species against *Aedes aegypti* L. Parasitol. Res. 112, 1953-1958.

de Moraes, S.M., Facundo, V.A., Bertini, L.M., Cavalcanti, E.S.B., dos Anjos Júnior, J.F., Ferreira, S.A., de Brito, E.S., de Souza Neto, M.A., 2007. Chemical composition and larvicidal activity of essential oils from *Piper* species. Biochem. Syst. Ecol. 35, 670-675.

de Pinho, J.P.M., Silva, A.S.B., Pinheiro, B.G., Sombra, I., de Carvalho Bayma, J., Lahlou, S., da Cunha Sousa P.J., Magalhães, P.J.C., 2012. Antinociceptive and antispasmodic effects of the essential oil of *Ocimum micranthum*: potential anti-inflammatory properties. Planta med. 78, 681-685.

Dharmagadda, V.S.S., Naik, S.N., Mittal, P.K., Vasudevan, P., 2005. Larvicidal activity of *Tagetes patula* essential oil against three mosquito species. Bioresour. Technol. 96, 1235-1240.

Dias, C.N., Alves, L.P.L., Rodrigues, K.A.D.F., Brito, M.C.A., Rosa, C.D.S., Amaral, F.M.M.D., Monteiro, O.D.S., Andrade, E.H.D.A., Maia, J.G.S, Moraes, D.F.C., 2015. Chemical composition and larvicidal activity of essential oils extracted from Brazilian Legal Amazon plants against *Aedes aegypti* L.(Diptera: Culicidae). Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2015.

do Nascimento, I.B., Innecco, R., Matos, S.H., Borges, N.S.S., Marco, C.A., 2006. Influence of cut-time on lemon grass (*andropogum* sp) essential oil yield. *Rev. Caatinga* 19, 123-127.

do Nascimento, J.C., David, J.M., Barbosa, L.C., de Paula, V.F., Demuner, A.J., David, J.P., Conserva, L.M, Ferreira, J.C Jr., Guimarães, E.F., 2013. Larvicidal activities and chemical composition of essential oils from *Piper klotzschianum* (Kunth) C. DC.(Piperaceae). *Pest Manag. Sci.* 69, 1267-1271.

Dória, G.A.A., Silva, W.J., Carvalho, G.A., Alves, P.B., Cavalcanti, S.C.H., 2010. A study of the larvicidal activity of two *Croton* species from northeastern Brazil against *Aedes aegypti*. *Pharma. Biol.* 48, 615-620.

Duarte, J.L., Amado, J.R., Oliveira, A.E., Cruz, R.A., Ferreira, A.M., Souto, R.N., Falcão, D.Q., Carvalho, J.C.T., Fernandes, C.P., 2015. Evaluation of larvicidal activity of a nanoemulsion of *Rosmarinus officinalis* essential oil. *Rev. Bras. Farmacogn.* 25, 189-192.

Fayemiwo, K.A., Adeleke, M.A., Okoro, O.P., Awojide, S. H., Awoniyi, I.O., 2014. Larvicidal efficacies and chemical composition of essential oils of *Pinus sylvestris* and *Syzygium aromaticum* against mosquitoes. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 4, 30-34.

Freitas, F.P., Freitas, S.P., Lemos, G.C.S, Vieira, I.J.C., Gravina, G.A., Lemos, F. J.A., 2010. Comparative larvicidal activity of essential oils from three medicinal plants against *Aedes aegypti* L. *Chem. Biodivers.* 7, 2801-2807.

Fujiwara, G.M., Annies, V., de Oliveira, C.F., Lara, R.A., Gabriel, M.M., Betim, F. C., Nadal, J.M, Farago, P.V., Dias, J.F., Miguel, O.G., Miguel, M.D., Marques F.A., Zanin, S.M., 2017.. Evaluation of larvicidal activity and ecotoxicity of linalool, methyl cinnamate and methyl cinnamate/linalool in combination against *Aedes aegypti*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 139, 238-244.

Furtado, R.F., de Lima, M.G.A, Neto, M.A., Bezerra, J.N.S., Silva, M.G.V., 2005. Larvicidal activity of essential oils against *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *Neotrop. Entomol.* 34, 843-847.

Gomes, P.R.B., Silva, A.L.S., Pinheiro, H.A, Carvalho, L.L, Lima, H.S, Silva, E.F, Silva, R.P., Louzeiro, C.H., Oliveira, M.B., Filho, V.E.M., 2016. Avaliação da atividade larvicida do óleo essencial do *Zingiber officinale* Roscoe (gingibre) frente ao mosquito *Aedes aegypti*. *Rev. Bras. Plantas med.* 18, 597-604.

Govindarajan, M., 2010. Chemical composition and larvicidal activity of leaf essential oil from *Clausena anisata* (Willd.) Hook. f. ex Benth (Rutaceae) against three mosquito species. *Asian Pac. J.Trop. Med.* 3, 874-877.

Govindarajan, M., Benelli, G., 2016. *Artemisia absinthium*-borne compounds as novel larvicides: effectiveness against six mosquito vectors and acute toxicity on non-target aquatic organisms. *Parasitol. Res.* 115, 4649-4661.

Govindarajan, M., Kadaikunnan, S., Alharbi, N.S., Benelli, G., 2016. Acute toxicity and repellent activity of the *Origanum scabrum* Boiss. & Heldr.(Lamiaceae) essential oil against four mosquito vectors of public health importance and its biosafety on non-target aquatic organisms. Environ. Sci. Pollut. Res. 23, 23228-23238.

Govindarajan, M., Rajeswary, M., Benelli, G., 2016. Chemical composition, toxicity and non-target effects of *Pinus kesiya* essential oil: an eco-friendly and novel larvicide against malaria, dengue and lymphatic filariasis mosquito vectors. Ecotoxicol. Environ. Saf. 129, 85-90.

Govindarajan, M., Rajeswary, M., Arivoli, S., Tennyson, S., Benelli, G., 2016. Larvicidal and repellent potential of *Zingiber nimmonii* (J. Graham) Dalzell (Zingiberaceae) essential oil: an eco-friendly tool against malaria, dengue, and lymphatic filariasis mosquito vectors?. Parasitol. Res. 115, 1807-1816.

Govindarajan, M., Sivakumar, R., Rajeswari, M., Yogalakshmi, K., 2012. Chemical composition and larvicidal activity of essential oil from *Mentha spicata* (Linn.) against three mosquito species. Parasitol. Res. 110, 2023-2032.

Guimarães, L.G.D.L., Cardoso, M.D.G., Zacaroni, L.M., Lima, R.K., Pimentel, F. A., Morais, A.R.D., 2008. Influence of light and temperature on the oxidation of the essential oil of lemongrass (*Cymbopogon citratus* (d.c.) stapf. Quim. Nova 31, 1476-1480.

Intirach, J., Junkum, A., Lumjuan, N., Chaithong, U., Jitpakdi, A., Riyong, D., Wannasan, A., Champakaew, D., Muangmoon, R., Chansang, A., Pitasawat, B., 2016. Antimosquito property of *Petroselinum crispum* (Umbellifereae) against the pyrethroid resistant and susceptible strains of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Environ. Sci. Pollut. Res. 23, 23994-24008.

Intirach, J., Junkum, A., Tuetun, B., Choochote, W., Chaithong, U., Jitpakdi, A., Riyong, D., Champakaew, D., Pitasawat, B., 2012. Chemical constituents and combined larvicidal effects of selected essential oils against *Anopheles cracens* (Diptera: Culicidae). Psyche: J. Entom. 2012.

Ivoke, N., Ogbonna, P. C., Ekeh, F.N., Ezenwaji, N.E., Atama, C.I., Ejere, V.C., Onoja, U.S., Eyo, J.E., 2013. Effects of grapefruit (*Citrus paradisi* MACF)(Rutaceae) peel oil against developmental stages of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 44, 970-978.

Jansen, C.C., Beebe, N.W., 2010. The dengue vector *Aedes aegypti*: what comes next. Microbes Infect. 12, 272-279.

Jesus, F.L., de Almeida, F.B., Duarte, J.L., Oliveira, A.E., Cruz, R.A., Souto, R.N., Ferreira, R.M.A., Kelmann, R.G., Carvalho, J.C.T., Lira-Guedes, A.C., Guedes, M., Solans, C., Fernandes, C.P., 2017. Preparation of a Nanoemulsion with *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) Oil by a Low-Energy/Solvent-Free Method and Evaluation of Its Preliminary Residual Larvicidal Activity. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2017.

Kalaivani, K., Senthil-Nathan, S., e Murugesan, A. G., (2012). Biological activity of selected Lamiaceae and Zingiberaceae plant essential oils against the dengue vector *Aedes aegypti* L.(Diptera: Culicidae). *Parasitology research*, 110(3), 1261-1268.

Khandagle, A.J., Tare, V.S., Raut, K.D., Morey, R.A., 2011. Bioactivity of essential oils of *Zingiber officinalis* and *Achyranthes aspera* against mosquitoes. *Parasitol. Res.* 109, 339-343.

Kiran, S.R., Bhavani, K., Devi, P.S., Rao, B.R.R., Reddy, K.J., 2006. Composition and larvicidal activity of leaves and stem essential oils of *Chloroxylon swietenia* DC against *Aedes aegypti* and *Anopheles stephensi*. *Bioresour. Technol.* 97, 2481-2484.

Koketsu, M., Gonçalves, S.L., 1991. Óleos essenciais e sua extração por arraste a vapor. *EMBRAPA-CTAA*. 24p. Documentos.

Krishnamoorthy, S., Chandrasekaran, M., Raj, G.A., Jayaraman, M., Venkatesalu, V., 2015. Identification of chemical constituents and larvicidal activity of essential oil from *Murraya exotica* L.(Rutaceae) against *Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol. Res.* 114, 1839-1845.

Kumar, S., Mishra, M., Wahab, N., Warikoo, R., 2014. Larvicidal, repellent, and irritant potential of the seed-derived essential oil of *Apium graveolens* against dengue vector, *Aedes aegypti* L.(Diptera: Culicidae). *Front. Public health* 2, 147.

Lima, T.C., da Silva, T.K.M., Silva, F.L., Barbosa-Filho, J.M., Marques, M.O.M., Santos, R.L.C., Cavalcanti, S.C.D.H, de Sousa, D.P., 2014. Larvicidal activity of *Mentha x villosa* Hudson essential oil, rotundifolone and derivatives. *Chemosphere* 104, 37-43.

Lucia, A., Audino, P.G., Seccacini, E., Licastro, S., Zerba, E., Masuh, H., 2007. Larvicidal effect of *Eucalyptus grandis* essential oil and turpentine and their major components on *Aedes aegypti* larvae. *J. Am. Mosq. Control Assoc.* 23, 299-303.

Lucia, A., Licastro, S., Zerba, E., Masuh, H., 2008. Yield, chemical composition, and bioactivity of essential oils from 12 species of *Eucalyptus* on *Aedes aegypti* larvae. *Entomol. Exp. Appl.* 129, 107-114.

Lucia, A., Zerba, E., Masuh, H., 2013. Knockdown and larvicidal activity of six monoterpenes against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and their structure-activity relationships. *Parasitol. Res.* 112, 4267-4272.

Luna, J.E.D., Martins, M.F., Anjos, A.F.D., Kuwabara, E.F., Navarro-Silva, M.A., 2004. Susceptibility of *Aedes aegypti* to temephos and cypermethrin insecticides, Brazil. *Rev. saúde pública* 38, 842-843.

Magalhães, L.A.M, Lima, M.P, Marques, M.O.M, Facanali, R., Pinto, A.C.S., Tadei, W.P., 2010. Chemical composition and larvicidal activity against *Aedes aegypti* larvae of essential oils from four *Guarea* species. *Molecules* 15, 5734-5741.

- Maheswaran, R., Ignacimuthu, S., 2015. Effect of confertifolin from *Polygonum hydropiper* L. against dengue vector mosquitoes *Aedes aegypti* L. Environ. Sci. Pollut. Res. 22, 8280-8287.
- Mar, J.M., Silva, L.S., Azevedo, S.G., França, L.P., Goes, A.F.F., dos Santos, A.L., Bezerra, J.D.A., Nunomura, R.D.C.S., Machado, M.B., Sanches, E.A., 2018. *Lippia organoides* essential oil: An efficient alternative to control *Aedes aegypti*, *Tetranychus urticae* and *Cerataphis lataniae*. Ind. Crops Prod. 111, 292-297.
- Marques, M.M.M, Morais, S.M., Vieira, Í.G.P., Vieira, M.G.S, Silva, A.R.A., de Almeida, R.R., Guedes, M.I.F., 2011. Larvicidal activity of *Tagetes erecta* against *Aedes aegypti*. J. Am. Mosq. Control Assoc. 27, 156-158.
- Lalthazuali, Mathew, N., 2017. Mosquito repellent activity of volatile oils from selected aromatic plants. Parasitol. Res. 116, 821-825.
- Mendes, L.A., Martins, G.F., Valbon, W.R., de Souza, T.D.S., Menini, L., Ferreira, A., da Silva Ferreira, M.F., 2017. Larvicidal effect of essential oils from Brazilian cultivars of guava on *Aedes aegypti* L. Ind. Crops Prod. 108, 684-689.
- Mohammed, S.I., Vishwakarma, K.S., Maheshwari, V.L., 2017. Evaluation of Larvicidal Activity of Essential Oil from Leaves of *Coccinia grandis* against Three Mosquito Species. J. Arthropod-Borne Dis. 11, 226-235.
- Moon, H.I., 2011. Larvicidal activity of major essential oils from stems of *Allium monanthum* Maxim. against *Aedes aegypti* L. J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 26, 827-830.
- Mora, F.D., Avila, J.L., Rojas, L.B., Ramirez, R., Usubillaga, A., Segnini, S., Carmona, J., Silva, B., 2010. Chemical composition and larvicidal activity of *Eugenia triquetra* essential oil from Venezuelan Andes. Nat. Prod. Commun. 5, 965-968.
- Muturi, E.J., Ramirez, J.L., Doll, K.M., Bowman, M.J., 2017. Combined toxicity of three essential oils against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae. J. Med. Entomol. 54, 1684-1691.
- Nagella, P., Ahmad, A., Kim, S.J., Chung, I.M., 2012. Chemical composition, antioxidant activity and larvicidal effects of essential oil from leaves of *Apium graveolens*. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 34, 205-209.
- Nascimento, A.M.D., Maia, T.D.S., Soares, T.E.S., Menezes, L.R.A., Scher, R., Costa, E.V., Cavalcanti, S.C.H., La Corte, R., 2017. Repellency and Larvicidal Activity of Essential oils from *Xylopi laevigata*, *Xylopi frutescens*, *Lippia pedunculosa*, and Their Individual Compounds against *Aedes aegypti* Linnaeus. Neotrop. Entomol. 46, 223-230.
- Noosidum, A., Chareonviriyaphap, T., Chandrapatya, A., 2014. Synergistic repellent and irritant effect of combined essential oils on *Aedes aegypti* (L.) mosquitoes. J. Vector Ecol. 39, 298-305.

- Oliveira, G.L., Cardoso, S.K., Lara Junior, C.R., Vieira, T.M., Guimarães, E.F., Figueiredo, L.S., Martins, E.R., Moreira, D.L., Kaplan, M.A.C., 2013. Chemical study and larvicidal activity against *Aedes aegypti* of essential oil of *Piper aduncum* L.(Piperaceae). An Acad. Bras. Cienc. 85, 1227-1234.
- Park, H.M., Kim, J., Chang, K.S., Kim, B.S., Yang, Y.J., Kim, G.H., Shin, S.C., Park, I.K., 2011. Larvicidal activity of Myrtaceae essential oils and their components against *Aedes aegypti*, acute toxicity on *Daphnia magna*, and aqueous residue. J. Med. Entomol. 48, 405-410.
- Passos, G.F., Fernandes, E.S., da Cunha, F.M., Ferreira, J., Pianowski, L.F., Campos, M.M., Calixto, J.B., 2007. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*. J. Ethnopharmacol. 110, 323-333.
- Pereira, Á.I.S., Pereira, A.D.G.S., Sobrinho, O.P.L., Cantanhede, E.D.K.P., Siqueira, L.F.S., 2014. Atividade antimicrobiana no combate as larvas do mosquito *Aedes aegypti*: Homogeneização dos óleos essenciais do linalol e eugenol. Educ. quím. 25, 446-449.
- Perumalsamy, H., Kim, N.J., Ahn, Y.J., 2009. Larvicidal activity of compounds isolated from *Asarum heterotropoides* against *Culex pipiens pallens*, *Aedes aegypti*, and *Ochlerotatus togoi* (Diptera: Culicidae). J. Med. Entomol. 46, 1420-1423.
- Pimenta, A.T.A., Santiago, G.M.P., Arriaga, Â.M.C., Menezes, G.H.A., Bezerra, S. B., 2006. Phytochemical study and evaluation of larvicidal activity of *Pterodon polygalaeflorus* Benth (Leguminosae) against *Aedes aegypti*. Rev. Bras. Farmacogn. 16, 501-505.
- Raj, G.A., Chandrasekaran, M., Krishnamoorthy, S., Jayaraman, M., Venkatesalu, V., 2015. Phytochemical profile and larvicidal properties of seed essential oil from *Nigella sativa* L.(Ranunculaceae), against *Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi*, and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). Parasitol. Res. 114, 3385-3391.
- Rajeswary, M., Govindarajan, M., Alharbi, N.S., Kadaikunnan, S., Khaled, J.M., Benelli, G., 2017. *Zingiber cernuum* (Zingiberaceae) essential oil as effective larvicide and oviposition deterrent on six mosquito vectors, with little non-target toxicity on four aquatic mosquito predators. Environ. Sci. Pollut. Res. 1-10.
- Rajkumar, S., Jebanesan, A., 2010. Chemical composition and larvicidal activity of leaf essential oil from *Clausena dentata* (Willd) M. Roam.(Rutaceae) against the chikungunya vector, *Aedes aegypti* Linn.(Diptera: Culicidae). J. Asia Pac. Entomol. 13, 107-109.
- Regnault-Roger, C., Vincent, C., Arnason, J.T., 2012. Essential oils in insect control: low-risk products in a high-stakes world. Annu. Rev. Entomol. 57, 405-424.
- Rocha, D.K., Matos, O., Novoa, M.T., Figueiredo, A.C., Delgado, M., Moiteiro, C., 2015. Larvicidal activity against *Aedes aegypti* of *Foeniculum vulgare* essential oils from Portugal and Cape Verde. Nat. Prod. Commun. 10, 677-682.

Rocha, S.F.R.; Ming, L.C.; Marques, M.O.M., 2000. Influência de cinco temperaturas de secagem no rendimento e composição do óleo essencial de citronela (*Cymbopogon winterianus* Jowitt). Rev. Bras. Plantas Med. 3,73-78

Santana, H.T., Trindade, F.T.T., Stabeli, R.G., Silva, A.A.E., Militão, J.S.T.L., Facundo, V.A., 2015. Essential oils of leaves of *Piper species* display larvicidal activity against the dengue vector, *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Rev. Bras. Plantas Med. 17, 105-111.

Santos, G.K.N, Dutra, K.A., Lira, C.S., Lima, B.N., Napoleão, T.H., Paiva, P.M.G, Maranhão, C.A., Brandão, S.S.F., Navarro, D.M.A.F., 2014. Effects of *Croton rhamnifolioides* essential oil on *Aedes aegypti* oviposition, larval toxicity and trypsin activity. Molecules 19, 16573-16587.

Santos, G.K.N., Dutra, K.A., Barros, R.A., da Câmara, C.A.G., Lira, D.D., Gusmão, N.B., Navarro, D.M.A.F., 2012. Essential oils from *Alpinia purpurata* (Zingiberaceae): chemical composition, oviposition deterrence, larvicidal and antibacterial activity. Ind. Crops Prod. 40, 254-260.

Santos, L.M.M., Nascimento, J.S., Santos, M.A.G., Marriel, N.B., Bezerra-Silva, P. C., Rocha, S.K.L., Silva, A.G., Correia, M.T.S., Paiva, P.M.G., Martins, G.F., Navarro, D.M.A.F., Silva, M.V., Napoleão, T.H., 2017. Fatty acid-rich volatile oil from *Syagrus coronata* seeds has larvicidal and oviposition-deterrent activities against *Aedes aegypti*. Physiol. Mol. Plant Pathol. 100, 35-40.

Santos, R.P., Nunes, E.P., Nascimento, R.F., Santiago, G.M.P., Menezes, G.H.A., Silveira, E.R., Pessoa, O.D.L., 2006. Chemical composition and larvicidal activity of the essential oils of *Cordia leucomalloides* and *Cordia curassavica* from the Northeast of Brazil. J. Braz. Chem. Soc. 17, 1027-1030.

Scheffer, J.J.C., 1993. The isolation of essential oils-factors influencing the oil composition. In: International Symposium on Medicinal and Aromatic Plants 344 (pp. 2-8).

Senthilkumar, A., Jayaraman, M., Venkatesalu, V., 2013. Chemical constituents and larvicidal potential of *Feronia limonia* leaf essential oil against *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. Parasitol. Res. 112, 1337-1342.

Silva, I.M.A, Martins, G.F., Melo, C.R., Santana, A.S., Faro, R.R.N., Blank, A.F., Alves P.B., Picanço, M.C., Cristaldo, P.F., Araújo, A.P.A., Bacci, L., 2018. Alternative control of *Aedes aegypti* resistant to pyrethroids: lethal and sublethal effects of monoterpene bioinsecticides. Pest Manag. sci. 74, 1001-1012.

Silva, W.J.D., 2006. Atividade larvicida do óleo essencial de plantas existentes no estado de Sergipe contra *Aedes aegypti* Linn. 81p. Dissertação de mestrado.

Silva, W.J., Dória, G.A.A., Maia, R.T., Nunes, R.S., Carvalho, G.A., Blank, A.F., Alves, P.B., Marçal, R.M., Cavalcanti, S.C.H., 2008. Effects of essential oils on *Aedes*

aegypti larvae: alternatives to environmentally safe insecticides. *Bioresour. Technol.* 99, 3251-3255.

Simas, N.K., Lima, E.D.C., Conceição, S.D.R., Kuster, R.M., Oliveira Filho, A.M.D., Lage, C.L.S., 2004. Produtos naturais para o controle da transmissão da dengue-atividade larvicida de *Myroxylon balsamum* (óleo vermelho) e de terpenóides e fenilpropanóides. *Quím. Nova* 27, 46-49.

Simões, C.M.O., Schenkel, E.P., de Mello, J.C.P., Mentz, L.A., Petrovick, P.R., 2017. *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento.* Artmed Editora.. xv, 486 p.il. ; 25 cm.

Soonwera, M., 2015. Efficacy of essential oil from *Cananga odorata* (Lamk.) Hook. f. & Thomson (Annonaceae) against three mosquito species *Aedes aegypti* (L.), *Anopheles dirus* (Peyton and Harrison), and *Culex quinquefasciatus* (Say). *Parasitol. Res.* 114, 4531-4543.

Soonwera, M., Phasomkusolsil, S., 2017. Adulticidal, larvicidal, pupicidal and oviposition deterrent activities of essential oil from *Zanthoxylum limonella* Alston (Rutaceae) against *Aedes aegypti* (L.) and *Culex quinquefasciatus* (Say). *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 7, 967-978.

Souza, L.G.D.S., Almeida, M.C.S., Monte, F.J.Q., Santiago, G.M.P., Braz-Filho, R., Lemos, T.L.G., Gomes, C.L., do Nascimento, R.F., 2012. Constituintes químicos de *Capraria biflora* (Scrophulariaceae) e atividade larvicida de seu óleo essencial. *Quim. Nova* 35, 2258-2262.

Sritabutra, D., Soonwera, M., Waltanachanobon, S., Pongjai, S., 2011. Evaluation of herbal essential oil as repellents against *Aedes aegypti* (L.) and *Anopheles dirus* Peyton & Harrion. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 1, S124-S128.

Tabanca, N., Avonto, C., Wang, M., Parcher, J.F., Ali, A., Demirci, B., Raman, V., Khan, I.A., 2013. Comparative investigation of *Umbellularia californica* and *Laurus nobilis* leaf essential oils and identification of constituents active against *Aedes aegypti*. *J. Agric. Food Chem.* 61, 12283-12291.

Tabanca, N., Demirci, B., Ali, A., Ali, Z., Blythe, E.K., Khan, I.A., 2015. Essential oils of green and red *Perilla frutescens* as potential sources of compounds for mosquito management. *Ind. Crops Prod.* 65, 36-44.

Tiwary, M., Naik, S.N., Tewary, D.K., Mittal, P.K., Yadav, S., 2007. Chemical composition and larvicidal activities of the essential oil of *Zanthoxylum armatum* DC (Rutaceae) against three mosquito vectors. *J. Vect. Borne Dis.* 44, 198-204.

Torres, M.C.M., Assunção, J.C., Santiago, G.M.P., Andrade-Neto, M., Silveira, E. R., Costa-Lotufo, L.V., Bezerra, D.P., Marinho Filho, J.D.B, Viana, F.A., Pessoa, O.D.L., 2008. Larvicidal and nematocidal activities of the leaf essential oil of *Croton regelianus*. *Chem. Biodivers.* 5, 2724-2728.

Trindade, F.T.T., Stabeli, R.G., Pereira, A.A., Facundo, V.A., Almeida e Silva, A., 2013. *Copaifera multijuga* ethanolic extracts, oil-resin, and its derivatives display

larvicidal activity against *Anopheles darlingi* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Braz. J. Pharmacogn. 23, 464-470.

Vasanth-Srinivasan, P., Senthil-Nathan, S., Ponsankar, A., Thanigaivel, A., Edwin, E.S., Selin-Rani, S., Chellappandian, M., Pradeepa, V., Lija-Escaline, J., Kalavani K., Hunter, W.B., Duraipandiyar, V., Al-Dhabi, N.A., 2017. Comparative analysis of mosquito (Diptera: Culicidae: *Aedes aegypti* Liston) responses to the insecticide Temephos and plant derived essential oil derived from *Piper betle* L. Ecotoxicol. Environ. Saf. 139, 439-446.

Vera, S.S., Zambrano, D.F., Méndez-Sánchez, S.C., Rodríguez-Sanabria, F., Stashenko, E.E., Luna, J.E.D., 2014. Essential oils with insecticidal activity against larvae of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). Parasitol. Res. 113, 2647-2654.

Villa-Ruano, N., Pacheco-Hernández, Y., Rubio-Rosas, E., Lozoya-Gloria, E., Mosso-González, C., Ramón-Canul, L.G., Cruz-Durán, R., 2015. Essential oil composition and biological/pharmacological properties of *Salmea scandens* (L.) DC. Food Control 57, 177-184.

Vivekanandhan, P., Venkatesan, R., Ramkumar, G., Karthi, S., Senthil-Nathan, S., Shivakumar, M.S., 2018. Comparative Analysis of Major Mosquito Vectors Response to Seed-Derived Essential Oil and Seed Pod-Derived Extract from *Acacia nilotica*. Int. J. Environ. Res. public health 15, 388.

WHO, World Health Organization, 2018. Dengue and severe dengue. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

WHO, World Health Organization, 2012. Global strategy for dengue prevention and control 2012–2020. <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/>.

Zhai, C., Wang, M., Raman, V., Rehman, J.U., Meng, Y., Zhao, J., Avula, B., Wang, Y.H., Tian, Z., Khan, I.A., 2017. *Eleutherococcus senticosus* (Araliaceae) Leaf Morpho-Anatomy, Essential Oil Composition, and Its Biological Activity Against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). J. Med. entomol. 54, 658-669.

Zhao, L., Alto, B.W., Smartt, C.T., Shin, D., 2017. Transcription profiling for defensins of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) during development and in response to infection with Chikungunya and Zika viruses. J. Med. Entomol. 55, 78-89.

5. CONCLUSÕES

Nos ensaios de toxicidade do metil eugenol contra *D. melanogaster*, os resultados mostraram que o composto proporcionou uma eficaz toxicidade contra a mosca das frutas, comprometendo também a sua atividade locomotora. Apresentando potencial promissor para o desenvolvimento de inseticida natural, podendo ser uma alternativa à substituição de pesticidas sintéticos no controle de pragas agrícolas.

Nos testes de eletrofisiologia em bronquíolos de *Sus scrofa domesticus*, os resultados mostraram que tanto na via do KCl como na da ACh, o metil eugenol apresentou um considerável efeito relaxante da musculatura lisa de bronquíolos de porcos. Por outro lado, mais pesquisas deveram ser realizadas para compreender os mecanismos envolvidos nos efeitos de toxicidade e miorelaxante produzidos pelo composto.

No levantamento bibliográfico sobre a atividade adulticida e repelente de OEs contra *Ae. aegypti*, verificou-se que OEs oriundos de 49 espécies vegetais, são apontados como produtos que apresentaram componentes tóxicos com efeito repelente e ação mosquitocida. Assim, o conhecimento sobre novas substâncias provenientes de plantas capazes de controlar populações de *Ae. aegypti*, poderá contribuir para redução da propagação de doenças transmitidas pelo vetor.

A partir do levantamento bibliográfico sobre a atividade larvicida de OEs contra *Ae. aegypti*, verificou-se que OEs derivados de 135 espécies de plantas apresentaram constituintes químicos com propriedades tóxicas sobre as larvas do vetor. E ao contrário das substâncias sintéticas, são assinalados como produtos seguros, biodegradáveis e ecologicamente corretos.

Referências Bibliográficas

ADORJAN, B.; BUCHBAUER, G. Biological properties of essential oils: an updated review. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, n. 6, p. 407-426, 2010.

ARRIETA, J.; LÓPEZ LORENZO, Y.; GÓMEZ PATIÑO, M. B.; SÁNCHEZ MENDOZA, Y.; SÁNCHEZ MENDOZA, M. E. Relaxant effects of *Peperomia hispidula* (Sw.) A. Dietr. on isolated rat tracheal rings. **Boletín latinoamericano y del caribe de plantas medicinales y aromáticas**, v. 17, n. 6, p. 610-618, 2018.

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils—a review. **Food and chemical toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.

BENELLI, G.; GOVINDARAJAN, M.; RAJESWARY, M.; SENTHILMURUGAN, S.; VIJAYAN, P.; ALHARBI, N.S.; KADAIKUNNAN, S.; KHALED, J. M. Larvicidal activity of *Blumea eriantha* essential oil and its components against six mosquito species, including Zika virus vectors: the promising potential of (4*E*,6*Z*)-allo-ocimene, carvotanacetone and dodecyl acetate. **Parasitology research**, v. 116, n. 4, p. 1175-1188, 2017.

BEZERRA-SILVA, P. C.; DUTRA, K. A.; SANTOS, G. K.; SILVA, R. C.; IULEK, J.; MILET-PINHEIRO, P.; NAVARRO, D. M. Evaluation of the activity of the essential oil from an ornamental flower against *Aedes aegypti*: electrophysiology, molecular dynamics and behavioral assays. **PloS one**, v. 11, n. 2, e0150008, 2016.

CARLINI, E. A.; DALLMEIER, K.; ZELGER, J. L. Methyleugenol as a surgical anesthetic in rodents. **Experientia**, v. 37 n. 6, p. 588-589, 1981.

CRUZ, R. C. D.; SILVA, S. L. C. E.; SOUZA, I. A.; GUALBERTO, S. A.; CARVALHO, K. S.; SANTOS, F. R.; CARVALHO, M. G. Toxicological evaluation of essential oil from the leaves of *Croton argyrophyllus* (Euphorbiaceae) on *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Mus musculus* (Rodentia: Muridae). **Journal of medical entomology**, v. 54, n. 4, p. 985-993, 2017.

DA SILVA, G. N.; TRINDADE, F. T.; DOS SANTOS, F.; GOSMANN, G.; E SILVA, A. A.; GNOATTO, S. C. Larvicidal activity of natural and modified triterpenoids against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Pest management science**, v. 72, n. 10, p. 1883-1887, 2016.

DU, S. S.; YANG, K.; WANG, C. F.; YOU, C. X.; GENG, Z. F.; GUO, S. S.; DENG, Z. W.; LIU, Z. L. Chemical constituents and activities of the essential oil from *Myristica fragrans* against cigarette beetle *Lasioderma serricorne*. **Chemistry & biodiversity**, v. 11, n. 9, p. 1449-1456, 2014.

FELIPE, L. O.; BICAS, J. L. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Química Nova na Escola**, v. 39, n. 2, p. 120-30, 2017.

FRANZ, C. M. Essential oil research: past, present and future. **Flavour and fragrance journal**, v. 25, n. 3, p. 112-113, 2010.

- FREIRE-MAIA, N.; PAVAN, C. "Introdução ao estudo de *Drosophila*." p.1-72, 1949.
- GAIRE, S.; O'CONNELL, M.; HOLGUIN, F. O.; AMATYA, A.; BUNDY, S.; ROMERO, A. Insecticidal properties of essential oils and some of their constituents on the *Turkestan Cockroach* (Blattodea: Blattidae). **Journal of economic entomology**, v. 110, n. 2, p. 584-592, 2017.
- GERIS, R.; SILVA, I. G. D.; SILVA, H. H. G. D.; BARISON, A.; RODRIGUES-FILHO, E.; FERREIRA, A. G. Diterpenos de *Copaifera reticulata* Ducke com atividade larvicida contra *Aedes aegypti* (L.)(Diptera, Culicidae). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 50, n. 1, p. 26-28, 2008.
- GOMES, R. A. P. PROTOCOLO-Utilização de *Drosophila* em Genética: 1ª Parte. **Departamento de Biologia Vegetal. Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa**, p. 1-8, 2001.
- GOVINDARAJAN, M.; RAJESWARY, M.; BENELLI, G. Chemical composition, toxicity and non-target effects of *Pinus kesiya* essential oil: an eco-friendly and novel larvicide against malaria, dengue and lymphatic filariasis mosquito vectors. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 129, p. 85-90, 2016.
- HUANG, Y.; HO, S. H.; LEE, H. C.; YAP, Y. L. Insecticidal properties of eugenol, isoeugenol and methyleugenol and their effects on nutrition of *Sitophilus zeamais* Motsch.(Coleoptera: Curculionidae) and *Tribolium castaneum* (Herbst)(Coleoptera: Tenebrionidae). **Journal of Stored Products Research**, v. 38, n. 5, p. 403-412, 2002.
- KHALIL, S.; JACOBSON, E.; CHAMBERS, M. C.; LAZZARO, B. P. Systemic bacterial infection and immune defense phenotypes in *Drosophila melanogaster*. **Journal of visualized experiments**, n. 99, p. e52613, 2015.
- LIMA, G. P. G.; DE SOUZA, T. M.; DE PAULA FREIRE, G.; FARIAS, D. F.; CUNHA, A. P.; RICARDO, N. M. P. S.; DE MORAIS, S. M.; CARVALHO, A. F. U. Further insecticidal activities of essential oils from *Lippia sidoides* and *Croton* species against *Aedes aegypti* L. **Parasitology Research**, v. 112, n. 5, p. 1953-1958, 2013.
- LIU, X. C.; ZHOU, L. G.; LIU, Z. L.; DU, S. S. Identification of insecticidal constituents of the essential oil of *Acorus calamus* rhizomes against *Liposcelis bostrychophila* Badonnel. **Molecules**, v. 18, n. 5, p. 5684-5696, 2013.
- LUCIA, A.; GONZALEZ AUDINO, P. A. O. L. A.; SECCACINI, E.; LICASTRO, S.; ZERBA, E.; MASUH, H. Larvicidal effect of *Eucalyptus grandis* essential oil and turpentine and their major components on *Aedes aegypti* larvae. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v. 23, n. 3, p. 299-303, 2007.
- LUZ, A. **Ciclo de vida das moscas**. biologiavalsassina 12º. 19 novembro 2010. Disponível em: <<http://biologiavalsassina12.blogspot.com/2010/01/ciclo-de-vida-das-moscas.html>> Acesso em: 07 janeiro 2019.

MADEMTZOGLU, D.; PAVLIDOU, T.; BAZIOTI, M. G.; KOUTSONIKOU, C.; LIOULIA, E.; AKMOUTSOU, P.; DROSOPOULOU, E.; VOKOU, D.; MAVRAGANI-TSIPIDOU, P. Assessment of the genotoxic potential of essential oil constituents by the *Drosophila* wing spot test. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 28, n. 3, p. 188-194, 2013.

MAGALHÃES, P. J.; CRIDDLE, D. N.; TAVARES, R. A.; MELO, E. M.; MOTA, T. L.; LEAL-CARDOSO, J. H. Intestinal myorelaxant and antispasmodic effects of the essential oil of *Croton nepetaefolius* and its constituents cineole, methyl-eugenol and terpineol. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 12, n. 3, p. 172-177, 1998.

MAR, J. M.; SILVA, L. S.; AZEVEDO, S. G.; FRANÇA, L. P.; GOES, A. F. F.; DOS SANTOS, A. L.; BEZERRA, J. D. A.; NUNOMURA, R. D. C. S.; MACHADO, M. B.; SANCHES, E. A. *Lippia origanoides* essential oil: An efficient alternative to control *Aedes aegypti*, *Tetranychus urticae* and *Cerataphis lataniae*. **Industrial crops and products**, v. 111, p. 292-297, 2018.

MURILLO-ARANGO, W.; ARAQUE MARÍN, P.; HENAO MURILLO, B.; PELÁEZ JARAMILLO, C. A. Actividad insecticida de una emulsión aceite/agua del aceite esencial de *Eucalyptus tereticornis*. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 18, n. 1, p. 109-117, 2013.

NARCISO, E. S.; NAKAGAWA, L. E. Análise de praguicidas por bioensaio com mosca *Drosophila melanogaster* e cromatografia em camada delgada. **Arquivos do Instituto Bio-lógico**, v. 76, n. 2, p. 313-316, 2009.

NEVES, J.M.; CUNHA, S. Plantas Mediciniais. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, v.3, p. 50-57, 2006.

NORTE, M. C. B.; COSENTINO, R. M.; LAZARINI, C. A. Effects of methyl-eugenol administration on behavioral models related to depression and anxiety, in rats. **Phytomedicine**, v. 12, n. 4, p. 294-298, 2005.

ORSOLIN, P. C.; SILVA-OLIVEIRA, R. G.; NEPOMUCENO, J. C. Assessment of the mutagenic, recombinagenic and carcinogenic potential of orlistat in somatic cells of *Drosophila melanogaster*. **Food and chemical toxicology**, v. 50, n. 8, p. 2598-2604, 2012.

PADUCH, R.; KANDEFER-SZERSZEŃ, M.; TRYTEK, M.; FIEDUREK, J. Terpenes: substances useful in human healthcare. **Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis**, v. 55, n. 5, p. 315-327, 2007.

PANDEY, U. B.; NICHOLS, C. D. Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. **Pharmacological reviews**, v. 63, n. 2, p. 411-436, 2011.

PATENKOVIC, A.; STAMENKOVIC-RADAK, M.; BANJANAC, T.; ANDJELKOVIC, M. Antimutagenic effect of sage tea in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. **Food and chemical toxicology**, v. 47, n. 1, p. 180-183, 2009.

PEREIRA, B. G.; CARVALHO, M. C. M.; OLIVEIRA, B. B. M. Observação de indivíduos de *Drosophila melanogaster*. **In Workshop de Olericultura Orgânica na Região Agroeconômica do Distrito Federal**. v. 1, p. 147-151, 2008.

PERUMALSAMY, H.; KIM, N. J.; AHN, Y. J. Larvicidal activity of compounds isolated from *Asarum heterotropoides* against *Culex pipiens pallens*, *Aedes aegypti*, and *Ochlerotatus togoi* (Diptera: Culicidae). **Journal of Medical Entomology**, v. 46, n. 6, p. 1420-1423, 2009.

PRAJAPATI, V.; TRIPATHI, A. K.; AGGARWAL, K. K.; KHANUJA, S. P. S. Insecticidal, repellent and oviposition-deterrent activity of selected essential oils against *Anopheles stephensi*, *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. **Bioresource technology**, v. 96, n. 16, p. 1749-1757, 2005.

SÁNCHEZ-MENDOZA, M. E.; CRUZ-ANTONIO, L.; ARRIETA-BAEZ, D.; OLIVARES-CORICHI, I. M.; ROJAS-MARTÍNEZ, R.; MARTÍNEZ-CABRERA, D.; ARRIETA, J. Gastroprotective activity of methyleugenol from *Peperomia hispidula* on ethanol-induced gastric lesions in rats. **International Journal of Pharmacology**, v. 11, n. 7, p. 697-704, 2015.

SANGWAN, N. S.; FAROOQI, A. H. A.; SHABIH, F.; SANGWAN, R. S. Regulation of essential oil production in plants. **Plant growth regulation**, v. 34, n. 1, p. 3-21, 2001.

SEPEL, L. M. N.; LORETO, E. L. S. Um século de *Drosophila* na genética. **Genética na Escola**, v. 5, n. 2, p. 42-47, 2010.

SILVA, I. M.; MARTINS, G. F.; MELO, C. R.; SANTANA, A. S.; FARO, R. R.; BLANK, A. F.; ALVES, P. B.; PICAÑO, M. C.; CRISTALDO, P. F.; ARAÚJO, A. P. A.; BACCI, L. Alternative control of *Aedes aegypti* resistant to pyrethroids: lethal and sublethal effects of monoterpene bioinsecticides. **Pest management science**, v. 74, n. 4, p. 1001-1012, 2018.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SUAZO, G.; GONZÁLEZ, F.; URBINA, A.; PASTENE, E.; SÁEZ, K.; SERRI, H.; CHÁVEZ, R. Actividad insecticida del aceite esencial de *Lepechinia chamaedryoides* (Balb.) Epling en *Drosophila melanogaster*. **Gayana. Botánica**, v. 69, n. 2, p. 256-266, 2012.

TABANCA, N.; AVONTO, C.; WANG, M.; PARCER, J. F.; ALI, A.; DEMIRCI, B.; RAMAN, V.; KHAN, I. A. Comparative investigation of *Umbellularia californica* and *Laurus nobilis* leaf essential oils and identification of constituents active against

Aedes aegypti. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 61, n. 50, p. 12283-12291, 2013.

VILLA-RUANO, N.; PACHECO-HERNÁNDEZ, Y.; RUBIO-ROSAS, E.; LOZOYA-GLORIA, E.; MOSSO-GONZÁLEZ, C.; RAMÓN-CANUL, L. G.; CRUZ-DURÁN, R. Essential oil composition and biological/pharmacological properties of *Salmea scandens* (L.) DC. **Food Control**, v. 57, p. 177-184, 2015.

ANEXOS

ANEXO A: Comprovante de Submissão do Manuscrito: Toxicity of Methyl eugenol against *Drosophila melanogaster* and its myorelaxant activity in bronchioles isolated from *Sus scrofa domesticus*

----- Forwarded message -----

De: **Food and Chemical Toxicology** <eeserver@eesmail.elsevier.com>

Date: dom, 7 de jul de 2019 às 20:06

Subject: Submission Confirmation

To: <hdouglas@zipmail.com.br>, <hdmcoutinho@gmail.com>

*** Automated email sent by the system ***

VSI: Toxic essential oils

Dear Professor Henrique Coutinho,

Your submission entitled "Toxicity of Methyl eugenol against *Drosophila melanogaster* and its myorelaxant activity in bronchioles isolated from *Sus scrofa domesticus*" has been received by Food and Chemical Toxicology

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <https://ees.elsevier.com/fct/>.

Your username is: hdouglas@zipmail.com.br

Your password is: *****

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Food and Chemical Toxicology

ANEXO B: Artigo Publicado: Adulticide and repellent activity of essential oils against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) – A review

South African Journal of Botany 124 (2019) 160–165



Contents lists available at ScienceDirect

South African Journal of Botany

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sajb



Review

Adulticide and repellent activity of essential oils against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) – A review



M.A. de Souza, L. da Silva, M.J.F. Macêdo, L.J. Lacerda-Neto, M.A.C. dos Santos, H.D.M. Coutinho*, F.A.B. Cunha

Department of Biological Chemistry, Regional University of Cariri, Crato (CE), Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 March 2019

Received in revised form 28 April 2019

Accepted 11 May 2019

Available online xxx

Edited by J Van Staden

Keywords:

Essential oils

Aedes aegypti

Adulticide

Repellent

ABSTRACT

Aedes aegypti (*Ae. aegypti*) is responsible for the spread of diseases that compromise public health such as dengue fever, urban yellow fever, chikungunya and zika. Synthetic insecticides are used to control *Ae. aegypti*, however, this substance use results in vector resistance and environment contamination. Essential oils (EOs) derived from plants are natural alternatives to replace the commercial synthetic insecticides and repellents, since they present components that may be toxic to this vector. This review had as its objective to research the literature surrounding the repellent and adulticide action of essential oils against *Ae. aegypti*, using electronic research databases (Pubmed, Science Direct and Scielo), to provide an overall view on the plant species used to obtain EOs, the plant parts, extraction methods and analytical techniques used as well as the major components in the EOs. The data showed 16 families, 35 genera and 49 species, with Lamiales, Zingiberaceae, Myrtaceae and Rutaceae families being the ones with the most species. Moreover, all plant parts were shown to be used to extract essential oils, especially with hydro-distillation and steam-distillation methods, with Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS) as the main analytical technique. The data revealed the chemical composition of EOs, especially of terpenes. Therefore, essential oils are promising options for the production of natural insecticides due many reasons: they are less harmful to human beings and to the environment; they can be used in association with synthetic insecticides and repellents, reducing the concentration used of the last ones; and can be produced in a perennial manner by producers, using subproducts from the crop industries. By all these reasons, they can be used in insect vector control programs, rather than using synthetic insecticides.

© 2019 SAAB. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

ANEXO C: Comprovante de Submissão do Manuscrito: Larvicidal activity of essential oils against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)



Int J Parasitol <em@editorialmanager.com>

Ter 28/05/2019 12:19

Você ▾



Re: Larvicidal activity of essential oils against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)

by %CORR_AUTHOR%

Dear de Souza,

You have been listed as a contributing author for the above manuscript. Please verify your contribution by clicking one of the below links.

Yes, I am affiliated: <https://www.editorialmanager.com/ijpara/l.asp?i=124256&l=AHZ2MCFR>

No, I am not affiliated: <https://www.editorialmanager.com/ijpara/l.asp?i=124257&l=84VQDPVQ>

Thank you,

International Journal for Parasitology

Have questions or need assistance?

For further assistance, please visit our site: <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/9435/> TARGET="_blank">Customer Support. Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/5 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email.

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/ijpara/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

ANEXO D: Artigo Publicado: Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants

Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 65 (2019) 58–64



Contents lists available at ScienceDirect

Comparative Immunology, Microbiology
and Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cimid



Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants



José Weverton Almeida Bezerra^{a,*}, Adrielle Rodrigues Costa^b, Maria Audilene de Freitas^c, Felicidade Caroline Rodrigues^a, Mikael Amaro de Souza^b, Ana Raquel Pereira da Silva^e, Antonia Thassy Lucas dos Santos^d, Karina Vieirvalves Linhares^e, Henrique Douglas Melo Coutinho^f, Jailson Renato de Lima Silva^f, Maria Flaviana Bezerra Morais-Braga^d

^a Postgraduate Program in Plant Biology - PPGBV, UFPE, Recife, PE, Brazil

^b Postgraduate Program in Molecular Bioprospecting - PPBM, URCA, Crato, CE, Brazil

^c Laboratory of Medical Mycology Sybio Campos, UFPE, Recife, PE, Brazil

^d Laboratory of Applied Mycology of Garit - IMAG, URCA, Crato, CE, Brazil

^e Herbarium Caririense Dárdano de Andrade Lima - HCDAL, Crato, CE, Brazil

^f Laboratory of Microbiology and Molecular Biology - LMBM, URCA, Crato, CE, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Chenopodium ambrosioides
Natural product
Terpenes
DPPH

ABSTRACT

The oil presented the α -Terpinene as the major compound with 54.09% presence. Antibacterial activity demonstrated significant MIC against *Staphylococcus aureus* (256 μ g/mL) and moderate against *Pseudomonas aeruginosa* (512 μ g/mL). The modulating effect of antibiotics was significant against *P. aeruginosa* potentiating the effect of all the antibiotics tested. The IC_{50} observed for CT LM 23 was clinically relevant (19.3 μ g/mL), similar to that obtained for CA INQS 40006 (25.2 μ g/mL). The combined effect with fluconazole also showed significant results, 0.1 and 22.7 μ g/mL, for CT LM 23 and CA INQS 40006, respectively. For CA LM 77 the IC_{50} was 101.9 μ g/mL and for CT INQS 40042 a value of 53.3 μ g/mL. Regarding the modulation, both were considered of clinical relevance, 3.3 and 6.4 μ g/mL. OEDA has low antioxidant activity (> 1024 μ g/mL). Therefore, the popular use against infections was corroborated by this work.

ANEXO E: Artigo Publicado: Evaluation of antiparasitary, cytotoxic and antioxidante activity and chemical analysis of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. (Cleomaceae)

South African Journal of Botany 124 (2019) 546–555



Contents lists available at ScienceDirect

South African Journal of Botany

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sajb



Evaluation of antiparasitary, cytotoxic and antioxidant activity and chemical analysis of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. (Cleomaceae)



J.W.A. Bezerra^{a,*}, C. Coronel^b, M.C.V. Gomez^b, M. Rolón^b, C.V. Nunez^c, D.R. da Silva^c, L.A. da Silva^c, F.C. Rodrigues^a, A.A. Boligon^d, M.A. de Souza^e, K.V. Linhares^f, M.A.P. da Silva^f, M.F.B. Morais-Braga^e

^a Program Postgraduate in Plant Biology, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^b Centro para el Desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC), Fundación Moisés Bertoni/Laboratorios Díaz Gil, Asunción, Paraguay

^c Bioprospecting and Biotechnology Laboratory – LABB, (INPA), Manaus, AM, Brazil

^d Phytochemical Laboratory, Department of Industrial Pharmacy, Federal University of Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil

^e Laboratory of Applied Mycology of Cariri, Regional University of Cariri (URCA), Crato, CE, Brazil

^f Herbarium Caririense Dárdano de Andrade Lima – HCDAL, Regional University of Cariri (URCA), Crato, CE, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 February 2019

Received in revised form 20 April 2019

Accepted 14 May 2019

Available online xxxxx

Edited by I. Verschaeve

Keywords:

Mussambê

Cleome spinosa

HPLC-DAD

NMR

Fibroblasts

ABSTRACT

Active principles found in plants may aid in antiparasitic treatments, however it is important to evaluate if they do not have cytotoxicity. The leishmanicidal and trypanocidal activities of *Tarenaya spinosa* were evaluated, as well as the cytotoxic potential of their extracts, as well as the phytochemical and antioxidant profile. The phytochemical profile was described by Nuclear Magnetic Resonance of Hydrogen (¹H-NMR) and High Performance Liquid Chromatography (HPLC-DAD). The antiparasitic activity was performed with the promastigote forms of *Leishmania* spp. and epimastigotes from *Trypanosoma cruzi*. Cytotoxicity was assessed using NCTC mammalian clone S29 fibroblasts. The antioxidant potential was assessed with the DPPH free radical. The ethanolic extract (EETS) and aqueous (EATS) presented terpenes, steroids, nitrogen compounds, sugars, phenolic compounds (simple phenylpropanoids and coumarins), flavonoids and chalcones. The polyphenolic profile showed that caffeic acid was the major compound of both extracts. It was observed that the EETS showed a significant antileishmania activity against *L. brasiliensis* (LC₅₀ 81.75 µg/mL) and *L. infantum* (LC₅₀ 141.6 µg/mL), where as EATS had low antileishmania activity. Against *T. cruzi*, the extracts presented LC₅₀ > 1000 µg/mL. The extracts of *T. spinosa* present high antioxidant activity, with EETS having an IC₅₀ of 377.7 µg/mL and EATS IC₅₀ of 445.8 µg/mL. However, EETS was toxic to fibroblasts with an LC₅₀ of 397.9 µg/mL, whereas no cytotoxicity was observed for EATS. Therefore, EATS is a promising source of antioxidant compounds since it does not present cytotoxicity.

© 2019 SAAB. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Allelopathic Activity of Cactus Used in the Foraging in the Brazilian Semi-arid

José Weverton Almeida Bezerra^{1,2}, Cícero dos Santos Leandro¹, Maria Daniele Pereira Rodrigues¹,
Ana Karolina Fernandes Silva¹, Danúbio Lopes da Silva¹, Karina Vieiralves Linhares¹,
Viviane Bezerra da Silva¹, Janete de Souza Bezerra¹, Mikael Amaro de Souza¹,
Priscilla Augusta de Sousa Fernandes¹, Jeane Dantas Sousa¹, Adrielle Rodrigues Costa¹,
Kyhara Soares Pereira¹, Catarina Pereira Leite¹ & Maria Arlene Pessoa da Silva¹

¹ Regional University of Cariri, Crato, CE, Brazil

² Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil

Correspondence: José Weverton A. Bezerra, Federal University of Pernambuco, Recife, PE, Brazil. Tel: 55-898-144-7371. E-mail: weverton.almeida@urca.br

Received: May 14, 2019

Accepted: June 22, 2019

Online Published: August 15, 2019

doi:10.5539/jas.v11n13p206

URL: <https://doi.org/10.5539/jas.v11n13p206>

Abstract

The use of cactus for forage may cause soil contamination by allelochemicals in order to compromise the future planting or even reforestation of that site. The objective of this work was to evaluate the allelopathic action of cladodes and roots of *Cereus jamacaru*, *Pilosocereus gounellei* and *Tacinga inamoena* on the germination and development of *Cenchrus echinatus* and *Calotropis procera* in order to suggest actions that increase efficiency in restoration strategies. Of the species of Cactaceae mentioned above, cladodes and roots were collected for the preparation of the extracts in which two types of extracts were prepared for each organ, one treatment by hot infusion and one cold treatment. Germination Percentages (GP) and Germination Speed Index (GSI) were analyzed. In order to analyze if the extracts presented some allelopathic activity regarding the development of the seedlings, the lengths of the stem and the radicle of the recipient species were measured. The results of this research show that cacti don't significantly affect GP from seeds of other plants. However, for GSI, roots and cladodes of *T. inamoena* presented negative allelopathic activity for *C. echinatus* and *C. procera*, respectively. In addition to GSI, *T. inamoena* negatively affected the development of *C. echinatus* rootlets. In this way *T. inamoena* is a forage cactus that affects the development of the initial structures of surrounding plants. Thus, the exacerbation of this forage species in natural areas should be avoided, since the released allelochemicals can interfere with the ecological succession of the plant species of that environment.

Keywords: Allelochemicals, *Cereus jamacaru*, *Pilosocereus gounellei*, *Tacinga inamoena*

ANEXO G: Comprovante de Submissão do Manuscrito: Vanillosmopsis arborea (CANDEEIRO) Baker: NATURAL SOURCE OF α -BISABOLOL

 UNIVERSIDAD VIRTUAL DE SALUD | BIBLIOTECA VIRTUAL DE SALUD

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana (UCMH) | ISSN 1028-4796 [Sair do sistema](#) | [Perfil](#) | [Português](#) 

 Revista Cubana de **Plantas medicinales** 

[Home](#) | [Sobre](#) | [Página do usuário](#) | [Anteriores](#) | [Notícias](#) | [En SciELO](#)

Capa > Usuário > Autor > Submissões > #859 > **Resumo**

[RESUMO](#) [AVALIAÇÃO](#) [EDIÇÃO](#)

Submissão

| | |
|----------------------|---|
| Autores | José Weverton Almeida Bezerra, Janete de Souza Bezerra, Damares Ribeiro Alencar, Mikael Amaro de Souza, João Cruz Neto, Aline Augusti Boligon |
| Título | Vanillosmopsis arborea (CANDEEIRO) Baker: NATURAL SOURCE OF α -BISABOLOL |
| Documento original | 859-4991-1-SM.DOCX 2019-02-04 |
| Docs. sup. | Nenhum(a) INCLUIR DOCUMENTO SUPLEMENTAR |
| Submetido por | Sr. José Weverton Almeida Bezerra  |
| Data de submissão | February 4, 2019 - 11:41 AM |
| Seção | Artículos originales |
| Editor | Ioanna Martínez Hormaza  |
| Comentários do Autor | The English of the article was reviewed by Dr. Aline Boligon, who is an expert in the English language. |

Situação

[Créditos de desenvolvimento](#) 

INFORMAÇÕES

- Para leitores
- Para Autores
- Para Bibliotecários

AUTOR

Submissões

- Ativo (6)
- Arquivo (8)