

IMPACTOS FISIOLÓGICOS DO USO DE XENOBIÓTICOS SOBRE O MOSQUITO VETOR *Aedes aegypti* LINNAEUS (DÍPTERA: CULICIDAE)

Data de aceite: 01/11/2023

Maria Clara da Nóbrega Ferreira

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Agronomia
Olinda – Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0002-9017-4113>

Glaucilane dos Santos Cruz

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Agronomia
Olinda – Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0001-6012-1945>

Catiane Oliveira Souza

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Agronomia
Recife – Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0002-6223-7113>

Valéria Wanderley Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Morfologia de Fisiologia Animal
Recife – Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0001-9533-5476>

Álvaro Aguiar Coelho Teixeira

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Morfologia de Fisiologia Animal
Recife – Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0001-5940-9220>

RESUMO: Vetor da principal arbovirose do mundo, o *Aedes aegypti* é uma ameaça exponencial a saúde humana. As táticas de controle atualmente utilizadas concentram-se na detecção e destruição mecânica dos focos de oviposição do mosquito, além da aplicação de inseticidas químicos. Entretanto, estas substâncias comumente empregadas, devido ao alto grau de toxicidade e baixa seletividade, são responsáveis por danos diretos ao meio ambiente. Ademais, diante de epidemias anuais recorrentes no Brasil e do número crescente de casos no mundo, fica evidente a existência de uma lacuna no manejo deste culicídeo. Neste contexto, a busca por alternativas para o controle deste vetor, levou aos olhares para a possível utilização de óleos essenciais e/ou seus constituintes no manejo deste inseto, tendo em vista suas propriedades biodegradáveis, seletivas e a ampla gama de atividade toxicológica, repelente, larvicida, citotóxica já comprovada. Diante do exposto, buscamos avaliar trabalhos sob a perspectiva fisiológica, de como estas moléculas, sejam químicas ou biológicas, interagem com o organismo do inseto. Uma busca bibliográfica foi realizada em plataformas online, por meio de

palavras-chaves e delimitada a trabalhos científicos realizados nos últimos 15 anos. Foram selecionados 14 artigos para leitura. Após este levantamento, é possível inferir que alterações estruturais na fisiologia digestiva do *Ae. aegypti* provenientes da ação de óleos essenciais e seus compostos majoritários, são capazes de prejudicar o ciclo de vida do inseto, em decorrência de uma nutrição defasada, assim como refletir diretamente sobre seus aspectos reprodutivos, levando-o a morte. Sendo assim, os óleos essenciais, constituem biomoléculas promissoras no combate ao mosquito vetor de arbovirose, *Ae. aegypti*.

PALAVRAS-CHAVE: *Aedes aegypti*, fisiologia, mecanismo de ação, intestino médio, óleos essenciais, nutrição.

PHYSIOLOGICAL IMPACTS OF THE USE OF XENOBIOTICS ON THE MOSQUITO VECTOR *Aedes aegypti* LINNAEUS (DIPTERA: CULICIDAE)

ABSTRACT: Vector of the main arbovirus in the world, *Aedes aegypti* is an exponential threat in the development of the human species. The control tactics currently used focus on the detection and mechanical destruction of mosquito oviposition foci by health and population agents, in addition to the application of chemical insecticides. However, these commonly used substances, due to the high degree of toxicity and low selectivity, are responsible for direct damage to the environment. Furthermore, in view of recurrent annual epidemics in Brazil and the growing number of cases in the world, the existence of a gap in the management of this culicid is evident. In this context, the search for less harmful alternatives led to the possible use of essential oils and/or their constituents in the management of this insect, in view of its biodegradable, selective properties and the wide range of toxicological, repellent, larvicidal, proven cytotoxic. Given the above, we sought to evaluate works from a physiological perspective, on how these molecules, whether chemical or biological, interact with the insect's organism. A bibliographic search was carried out on online platforms, using keywords and limited to scientific works carried out in the last 15 years. 21 articles were selected for reading. After this survey, it is possible to infer that structural alterations in the digestive physiology of *Ae. aegypti* from the action of essential oils and their major compounds, are capable of harming the insect's life cycle, as a result of lagged nutrition, as well as directly reflecting on its reproductive aspects, leading to its death. Although this is also observed in work with chemical insecticides, the development of resistance mechanisms to these substances is increasingly recurrent, in addition, from a socio-environmental point of view, they are highly harmful. Therefore, essential oils are promising biomolecules in the fight against the mosquito vector of arboviruses, *Ae. aegypti*.

KEYWORDS: *Aedes aegypti*, physiology, mechanisms of action, essential oils, nutrition.

1 | INTRODUÇÃO

Vetor da principal arbovirose do mundo, a dengue, assim como a Zika, Chikungunya e Febre amarela, o *Aedes aegypti* (Díptera: Culicidae), tem sido uma ameaça considerável para a saúde pública, em decorrência dos altos índices de infestação registrados a cada ano (Uno e Ross 2018). Natural do continente africano e, altamente adaptável a regiões de clima predominantemente tropical, como a América do Sul, a relação antrópica deste

culicídeo está estritamente relacionada ao crescimento populacional desenfreado e a falta de políticas públicas habitacionais e de infraestrutura, que são marcas do processo desordenado de urbanização (Ribeiro *et al.* 2021).

Segundo dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), no período de janeiro a junho de 2020, foram registrados mais de 1,6 milhão de casos de dengue nas Américas, sendo 65% destes em território nacional (Menezes *et al.* 2021). Além disso, informações do Ministério da Saúde revelam que até o final de abril deste ano, houve um aumento de 30%, 40% e 289%, nos casos de dengue, chikungunya e zika, respectivamente, em relação ao mesmo período no ano anterior, apresentando como os Estados mais afetados o Espírito Santo, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Santa Catarina, Acre e Rondônia.

Objetivando conter o avanço populacional desse mosquito, a ação conjunta dos Agentes Comunitários de Saúde (ACS), Agentes de Combate a Endemias (ACE) e a população, fornecem um dos principais pilares, cujo desenvolvimento foca em detectar, destruir ou destinar de maneira adequada possíveis reservatórios naturais ou artificiais que sirvam de habitat para as fases imaturas do inseto (Zara *et al.* 2016). Ademais, através deste trabalho de monitoramento, tendo como base as amostras coletadas, é possível estabelecer o Índice de Infestação Predial (IIP), utilizado para delimitação das áreas prioritárias a receberem outros tipos de intervenções (Ribeiro *et al.* 2021).

Neste contexto, como forma de abordagem mais incisiva podem ser utilizados mecanismos de controle biológico ou, mais comumente, a aplicação de inseticidas químicos. No primeiro caso, a introdução de predadores ou patógenos, como a bactéria gram-positiva *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* (Bti), objetiva inviabilizar o desenvolvimento do inseto levando-o a morte, por septicemia (Santos *et al.* 2012, Zara *et al.* 2016). Trabalhos na área citam que além desta, outras bactérias como a *Wolbachia* e alguns fungos entomopatogênicos, apresentam potencial capacidade de controle para este inseto (Baptiste e Thomé 2017, Cravo *et al.* 2021). Entretanto, uma grande questão enfrentada no manuseio do Bti é a sua inativação diante de altas temperaturas e luz intensa, características correlatas de países tropicais (Valle *et al.* 2015)

Em relação ao manejo de substâncias químicas para o *Ae. aegypti*, os produtos apresentam modo de ação neurotóxico ou como reguladores de crescimento (Da Silva *et al.* 2020). Tanto para larvas quanto para adultos, o quadro é extremamente restrito, sendo necessário seguir a lista fornecida pelo Ministério da Saúde, desenvolvida com base nas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do World Health Organization Pesticide Evaluation Scheme (WHOPES), programa criado na década de 60 e utilizado como referência para o manejo de substâncias químicas contra insetos de relevância para saúde pública (Valle *et al.* 2015). O Temephos e omalathion são exemplos de inseticidas organofosforados utilizados em regiões epidêmicas, cuja ação foca na hidrólise do neurotransmissor acetilcolina, em colina e ácido acético, desencadeando processos

hiperexcitatórios, posteriormente fadiga e morte do inseto (Braga e Valle 2007, De Almeida *et al.* 2021).

No entanto, embora o manuseio de produtos biológicos e/ou sintéticos ofereçam resultados a curto prazo, do ponto de vista socioambiental representam uma grande ameaça, uma vez que os riscos assumidos podem envolver instabilidade de moléculas, resistência de populações, contaminação e toxicidade a organismos não alvos, tornando essencial a reaplicação periódica para que hajam efeitos satisfatórios (Da Silva *et al.* 2020). Assim sendo, estudos que objetivem buscar alternativas também eficientes, porém ecologicamente menos danosas, tem sido o alvo de muitos cientistas que além da mortalidade dos insetos, buscam compreender os efeitos fisiológicos em longo prazo de algumas substâncias bioativas (Navarro *et al.* 2013, Fonseca *et al.* 2019).

Sob tal perspectiva, a utilização de óleos essenciais e seus constituintes têm demonstrado potencial promissor sob culicídeos e ganhado notoriedade entre a comunidade científica (Da Silva *et al.* 2017, Pereira *et al.* 2021, Santos *et al.* 2022). Estes compostos bioquímicos naturais possuem uma complexa composição de princípios ativos—imprescindível para o retardo da suscetibilidade e resistência de populações, são voláteis, biodegradáveis e atóxicos a mamíferos (Pavela 2015, Rodrigues *et al.* 2017). Huang *et al.* (2019), constataram em seus estudos que o óleo essencial de *Plectranthus amboinicus* Lour (Lamiaceae) coletado em diferentes regiões da China, apresentaram atividade larvicida para o vetor em questão, assim como constatado por Santos *et al.* (2020) em experimentos realizados no Brasil. Algumas espécies do gênero *Citrus*, *Piper* e *Menta* também já tiveram atividade larvicida comprovada para o *Ae. aegypti* (Kumar *et al.* 2011, Voris *et al.* 2017, Spletzer *et al.* 2021, Sousa *et al.* 2023).

Além disso, os efeitos subletais destes compostos sob a aquisição de nutrientes e reprodução já são documentados para algumas espécies, inclusive para o vetor da dengue e, corroboram para sua eficácia no controle de pragas. Valotto *et al.* (2010), observaram que larvas de 3º instar de *Ae. aegypti* tratadas com o tanino catéuico de *Magonia pubescens* (Sapindaceae), após seis horas, resultou na extrusão do tubo digestivo e as análises histológicas do intestino médio demonstraram uma alta destruição celular, com formação de vacúolos e desprendimento do epitélio.

Entretanto, apesar dos avanços, é notório que a grande maioria das pesquisas com o *Ae. Aegypti* se restringem apenas a estudar a toxicidade destas moléculas, contudo, compreender a fisiologia do animal diante de tais substâncias é imprescindível para um manejo adequado. Assim sendo, a presente pesquisa focou em realizar um levantamento bibliográfico a respeito das possíveis alterações fisiológicas ocasionadas por essas substâncias sob este vetor.

2 | METODOLOGIA

Uma revisão bibliográfica integrativa foi realizada utilizando a base de dados do Google Acadêmico, Scielo, Cogna Educação e Arca Fiocruz. Os descritores selecionados para pesquisa foram *Ae. aegypti*, larvicidas, entomologia, controle químico, controle biológico, xenobióticos, fisiologia, histologia e óleos essenciais. Para delimitar a pesquisa restringimos a busca selecionando artigos dos últimos 15 anos, nos idiomas inglês e português. Foram encontrados 25 artigos que abordam especificamente sobre o uso de inseticidas químicos, biológicos e óleos essenciais para o controle do *Ae. aegypti*, 14 foram selecionados para a leitura. Os critérios de exclusão utilizados foram artigos que não sejam de livre acesso e relatos de caso.

3 | DISCUSSÃO

A atividade inseticida de um óleo essencial está intimamente associada à sua vasta composição química, fator capacitante para o seu desempenho sobre todas as fases de desenvolvimento do inseto (Silva e Martins 2022). Os modos de ação destas substâncias – fumigação, contato e ingestão – trazem perturbações à homeostase do organismo da espécie, interferindo na transmissão das sinapses nervosas, no processo de muda, podendo levar a uma redução do peso, retardo no desenvolvimento larval e pupal e, posteriormente morte. Silva *et al.* (2023) após extração de produtos naturais das folhas de *Eugenia uniflora* (Myrtaceae), registraram que um dos componentes majoritários, o selina-1,3,7(11)-trien-8-ona epóxido, quando testado isoladamente apresentou uma notável atividade de dissuasão contra a oviposição de adultos de *Ae. aegypti*.

Em um estudo realizado por Orlanda & Mouchrek (2021), analisando a composição química e atividade toxicológica do óleo essencial de arruda, *Ruta graveolens* (Rutaceae) Linnaeu, o efeito larvicida foi atribuído ao sinergismo dos compostos majoritários do grupo metilcetonas. Albuquerque *et al.* (2022) após determinação do perfil cromatográfico do óleo essencial de folhas da espécie *Piper corcovadensis* Miq. (Piperaceae), identificaram como sendo seus principais componentes o terpinoleno, 1-butil-3,4-metilenodioxibenzeno, transcariofileno e β -germacreno-D-4-ol, o qual ao ser avaliado isoladamente, também demonstrou ação larvicida e interferiu na oviposição do mosquito.

Além disso, por seu efeito toxicológico e repelente influenciar na aquisição de nutrientes, o tratamento destes culicídeos com óleos essenciais, podem ainda desencadear alterações no desenvolvimento reprodutivo, espermatogênese e oogênese, da espécie (Cruz *et al.* 2017). Oliveira *et al.* (2021) ao investigarem a ação do R-limoneno, em concentração subletal, em larvas de *Ae. aegypti*, notaram que além dos danos estruturais as células do intestino médio, houve alterações nos níveis de carboidratos e proteínas do tecido em questão. De acordo com Parra (1999), a elevação no teor de hidratos de carbono, é responsável por conferir uma maior longevidade nos insetos, enquanto a sua

redução pode acelerar o processo de morte. Estes macronutrientes são essenciais para o desenvolvimento estrutural e reprodução: atuam como principal fonte energética, participam da formação de quitina, de estruturas reprodutivas e do processo pré-vitelogênico, na síntese de aminoácidos e, havendo necessidade, podem ainda ser convertidos em lípidos. Em relação às proteínas, estas estão envolvidas em diversas ações metabólicas estruturais e enzimáticas, como no transporte e reconhecimento de substância ou na maturação e nutrição dos ovos por meio da vitelogenina (Cruz *et al.* 2017, Basílio *et al.* 2019).

Considerado uma barreira físico-química contra agentes patogênicos possivelmente ingeridos durante a alimentação, o sistema digestivo dos insetos é uma área chave para a compreensão dos mecanismos de ação moléculas de xenobióticas (Chapman 2013). Subdividido em três regiões: anterior, média e posterior, a porção mediana, constituída por um epitélio de células colunares (enterócitos), células regenerativas ou células tronco e células enteroendócrinas, exerce impacto considerável na absorção de nutrientes – o que pode refletir diretamente sobre a capacidade vetorial dos insetos –, e na síntese e secreção de enzimas e hormônios que irão auxiliar durante o processo digestivo (Gullan e Cranston 2012, Vantaux *et al.* 2016). Apresentando em seu interior a matriz peritrófica, responsável por separar o bolo alimentar do epitélio e por permitir a comunicação com o meio externo, em insetos hematófagos, esta estrutura ainda está relacionada à proteção contra moléculas citotóxicas, resultado da digestão de hemoglobina no lúmen intestinal (Okuda *et al.* 2007). Diante de todo este processo intrincado e considerando a intrínseca relação entre um inseto bem nutrido e um bom desenvolvimento, distúrbios nutricionais e/ou complicações a estas estruturas podem afetar o seu ciclo de vida, bem como, suas atividades fisiológicas, dependentes da absorção e transformação adequada do alimento (Mordue *et al.* 2010).

Fernandes *et al.* (2019) verificaram que ao submeter larvas de dengue ao tratamento com o bioinseticida spinosad, houve um aumento de 20 vezes na quantidade de células peroxidases-positivas, que podem ter sido responsáveis por induzir processos apoptóticos nos enterócitos e inibir a proliferação celular, ademais também foi observada uma redução da fecundidade. Resultado de um sinal de perturbação, o desequilíbrio na produção de radicais livres induz a danos nos lipídios celulares, proteínas e DNA que podem levar a sua inibição e/ou inutilização, reduzem a aptidão individual e sobrevivência (Silva e Mascarenhas 2021). Desta forma, a liberação de enzimas antioxidantes, como as peroxidases, por células endócrinas, é de suma importância para preservação da funcionalidade destas moléculas no organismo (Fernandes *et al.* 2019). Em relação a apoptose, mecanismo muito observado em organismos pluricelulares, e estimulado em decorrência de condições atípicas, células desnecessárias, danificadas ou potencialmente perigosas que são eliminadas durante o desenvolvimento e reorganização tecidual (Huang *et al.* 2013, Shu *et al.* 2018). Contudo, nos insetos esta circunstância também pode ser notada durante a metamorfose ou com a involução natural de algum órgão na fase adulta (Gregor *et al.* 2004).

Correlacionada ainda com o processo de regeneração tecidual, as células endócrinas, nesta estrutura, liberam compostos que desencadeiam a proliferação e diferenciação das células regenerativas, cujo objetivo é evitar o colapso da função do órgão (Amcheslavsky *et al.* 2014, Ameku *et al.* 2018). O processo de regeneração é um indicativo de que o dano é transitório e possivelmente reversível, porém, situações graves, acompanhadas de uma não reparação celular e/ou a presença de vacúolos podem corresponder a um dano permanente e a morte do organismo (Miller e Zachary 2017). Valotto *et al.* (2014) após exposição de larvas de *Ae. aegypti* ao ácido 3- β -acetoxylabdan-8(17)-13-dien-15-oico, extraído da planta medicinal *Copaifera reticulata* Ducke (Leguminosae), relataram a vacuolização citoplasmática do intestino médio, hipertrofia celular e nuclear, degeneração dos microvilos, formação de vesículas apical com extrusão do conteúdo citoplasmático, estratificação do epitélio, dobras na matriz peritrófica e, conseqüentemente, morte do inseto.

Além de todos os efeitos citotóxicos relatados anteriormente, um estudo publicado por Silva *et al.* (2016) revelou ainda que o óleo de *P. corcovadensis* e seus constituintes, terpinoleno e 1-butil-3,4-metilenodioxibenzeno, foram capazes de interferir na atividade das proteases intestinais de larvas de *Ae. aegypti*. As proteases são enzimas responsáveis por catalisar a hidrólise de proteínas, fragmentando-as em aminoácidos menores para facilitar o processo de nutrição (Pontual *et al.* 2012). Neste sentido, mecanismos de controle que interfiram no funcionamento adequado destas biomoléculas podem prejudicar a nutrição do inseto, desencadeando uma morte por inanição (Paiva *et al.* 2012).

Levando em consideração todos os aspectos abordados, é perceptível que o caminhar a respeito da compreensão da atividade de biomoléculas sob parâmetros fisiológicos do *Ae. aegypti* tem muito a crescer, visto a necessidade, do ponto de vista socioambiental, da renovação das medidas de controle atualmente empregadas. Além disso, vale salientar a estrita relação entre nutrição e desenvolvimento biológico, e a necessidade do aprimoramento de táticas que afetem diretamente na aquisição e transformação dos nutrientes, podendo ser essa a chave para o rompimento do sucesso reprodutivo desta espécie na sociedade.

4 | CONCLUSÃO

O emprego de óleos essenciais e seus compostos no controle do mosquito vetor de arboviroses *Ae. aegypti*, é uma alternativa promissora para substituição dos métodos atualmente utilizados, tendo em vista que são moléculas seletivas, que não afetam prejudicialmente o ambiente e organismos não-alvos. No entanto, é necessário que mais pesquisas sejam realizadas a fim de identificar os constituintes a que mais são atribuídos à ação inseticida, assim como testá-los de forma isolada e/ou associada, sob diversas perspectivas, inclusive a fisiológica, para uma melhor compreensão, conhecimento e

aplicação, visando uma solidificação destas biomoléculas no mercado agrícola.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, B. N. L., DA SILVA, M. F. R., DA SILVA, P. C. B., PIMENTEL, C. S. D. L., DA ROCHA, S. K. L., AGUIAR, J. C. R. O. F.; AGRA-NETO, A. C.; PAIVA, P. M. G.; GOMES, M. G. M.; SILVA-JÚNIOR, E. F. & NAVARRO, D. M. D. A. F. **Oviposition deterrence, larvicidal activity and docking of β -germacrene-D-4-ol obtained from leaves of *Piper corcovadensis* (Piperaceae) against *Aedes aegypti*.** Industrial Crops and Products, v. 182, p. 114830, 2022.

AMCHESLAVSKY, A.; SONG, W.; LI, Q.; NIE, Y.; BRAGATTO, I.; FERRANDON, D.; PERRIMON, N. & IP, Y. T. **Enteroendocrine cells support intestinal stem-cell-mediated homeostasis in *Drosophila*.** Cell reports, v. 9, n. 1, 32-39, 2014.

AMEKU, T.; YOSHINARI, Y.; TEXADA, M.J.; KONDO, S.; AMEZAWA, K.; YPSHIZAKI, G. & NIWA, Y. **Midgut-derived neuropeptide F controls germline stem cell proliferation in a mating-dependent manner.** PLoS Biol., v. 16, n. 9, p. e2005004, 2018.

BAPTISTA, G. M.; THOMÉ, R. C. A. **O uso da Wolbachia como agente de controle biológico no *Aedes aegypti*.** Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, v. 5, n. 1, 2017.

BARBOSA, D.R.S. & BREDÁ, M.O. **Effect of trans-anethole, limonene and your combination in nutritional components and their reflection on reproductive parameters and testicular apoptosis in *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae).** Chem. Biol. Interact. v. 263, p. 74-80, 2017.

BASÍLIO, M.C.; MARTINS, B.T.; SILVA, M.A. **Nutrição aplicada e alimentação saudável.** Editora Senac São Paulo, 360p., 2019.

BRAGA, I. A. & VALLE D. ***Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência,** 2007.

CHAPMAN, R.F. **The insects: structures and function.** Cambridge, Cambridge University Press, 929p, 2013.

CRAVO, F. P.; DE PAULA, A. R.; CRIZOSTOMO, J. H. M.; SAMUELS, R. I. **Redução da população de *Aedes aegypti* em residências com armadilhas de fungo entomopatogênico.** Mostra de Extensão IFF - UENF - UFF - UFRRJ, v. 12, 2021.

CRUZ, G. S.; WANDERLEY-TEIXEIRA, V.; OLIVEIRA, J. V.; D'ASSUNÇÃO, C. G.; CUNHA, F. M.; TEIXEIRA, Á. A.; GUEDES, C. A.; DUTRA, K. A.; BARBOSA, D. R. S. & Breda, M. O. **Effect of trans-anethole, limonene and your combination in nutritional components and their reflection on reproductive parameters and testicular apoptosis in *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae).** Chemico-Biological Interactions, v. 263, p. 74-80, 2017.

DA SILVA, T. I.; ALVES, A. C. L.; DE AZEVEDO, F. R.; MARCO, C. A.; DOS SANTOS, H. R. & ALVES, W. S. **Efeito larvicida de óleos essenciais de plantas medicinais sobre larvas de *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae).** Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável, v. 12, n.2, p. 256-260, 2017.

DE ALMEIDA, W. A.; NOVA, I. C. V.; DA SILVA NASCIMENTO, J.; DE MOURA, M. C.; AGRA-NETO, A. C., DA COSTA, H. N.; et al. **Effects of *Plectranthus barbatus* leaf extract on survival, digestive proteases, midgut morphophysiology and gut microbiota homeostasis of *Aedes aegypti* larvae.** South African Journal of Botany, v. 141, p. 116-125, 2021.

FERNANDES, K. M.; TOMÉ, H. V. V.; MIRANDA, F. R.; GONÇALVES, W. G.; PASCINI, T. V.; SERRÃO, J. E. & Martins, G. F. ***Aedes aegypti* larvae treated with spinosad produce adults with damaged midgut and reduced fecundity.** Chemosphere, v. 221, p. 464-470, 2019.

FONSECA, E.O.L.;MACORIS, M.L.G.;SANTOS, R.F.; MORATO, D.G.; ISABEL, M.D.S.S.; CERQUEIRA N.A. &MONTE-ALEGRE A.F.**Experimental study on the action of larvicides in *Aedes aegypti* populations collected in the Brazilian municipality of Itabuna, Bahia, under simulated field conditions.** Epidemiol. Serv. Saude, v. 28, p. e2017316, 2019.

GREGORC, A.; POGACNIK, A. &BOWEN, I. D. **Cell death in honeybee (*Apis mellifera*) larvae treated with oxalic or formic acid.** Apidologie, v. 35, p. 453-460, 2004.

GULLAN, P.J. &CRANSTON, P.S. **Os insetos: um resumo de entomologia.** São Paulo, Roca, 494p, 2012.

HUANG, H. T.; LIN, C. C.; KUO, T. C.; CHEN, S. J. & HUANG, R. N. **Phytochemical composition and larvicidal activity of essential oils from herbal plants.** Planta, v. 250, p. 59-68, 2019.

HUANG, Z.; SHI, P.; DAI, J.&DU, J. **Protein metabolism in *Spodoptera litura* (F.) is influenced by the botanical insecticide azadirachtin.** Pestic. Biochem. Phys., v. 80, p. 85–93, 2018.

KUMAR, S.; WAHAB, N.; WARIKOO, R. **Bioefficacy of *Mentha piperita* essential oil against dengue fever mosquito *Aedes aegypti* L.** Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, v. 1, n. 2, p. 85-88, 2011.

MENEZES, A. M. F.; ALMEIDA, K. T.;DE AMORIM, A. D. S. & LOPES, C. M. R. **Perfil epidemiológico da dengue no Brasil entre os anos de 2010 à 2019/Epidemiological profile of dengue in Brazil between 2010 and 2019.** Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 3, p. 13047-13058, 2021.

MILLER, M. A.; ZACHARY, J. F. **Mechanisms and morphology of cellular injury, adaptation, and death.** Pathologic basis of veterinary disease, p. 2, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Ministério da Saúde lança campanha de combate à dengue, Zika e Chikungunya.**2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/maio/ministerio-da-saude-lanca-campanha-de-combate-a-dengue-zika-e-chikungunya>. Acesso em: 15/06/2023.

MORDUE, A. J.;MORGAN, E. D.; NISBET, A. J.; GILBERT, L. I. & GILL, S. S.**Azadirachtin, a natural product in insect control.** Insect control: biological and synthetic agentes, p. 185-197, 2010.

NAVARRO, D.M.A.F.; DA SILVA, P.C.B.; DA SILVA, M.F.R.; NAPOLEÃO, T.H. & PAIVA, P.M.G. **Larvicidal activity of plant and algae extracts, essential oils and isolated chemical constituents against *Aedes aegypti*.** The Natural Products Journal, v. 3, p. 268-291, 2013.

OKUDA, K.;DE ALMEIDA, F.; MORTARA, R. A.; KRIEGER, H.; MaARINOTTI, O. & BIJOVSKY, A. T. **Cell death and regeneration in the midgut of the mosquito, *Culex quinquefasciatus*.** Journal of insect physiology, v. 53, n. 12, 1307-1315, 2007.

OLIVEIRA, F. M.; WANDERLEY-TEIXEIRA, V.; CRUZ, G. S.; SILVA, C. T.; DUTRA, K. A.; COSTA, H. N.; BRAGA, V. A. A.; SILVA, E. J.; GUEDES, C. A.; ALVES, T. J. S. & TEIXEIRA, Á. A. **Histological, histochemical and energy disorders caused by R-limonene on *Aedes aegypti* L. larvae (Diptera: Culicidae)**. Acta Tropica, 221, 105987, 2021.

ORLANDA, J. F. F.; MOUCHREK, A. N. **Efeito larvívica do óleo essencial das folhas de *Ruta graveolens* LINNEAUS no controle de *Aedes aegypti* (LINNAEUS, 1762) (Diptera: Culicidae)**. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 10, n. 12, pág. e115101220028-e115101220028, 2021.

PAIVA, P. M. G.; PONTUAL, E. V.; NAPOLEÃO, T. H. & COELHO, L. C. B. B. **Effects of plant lectins and trypsin inhibitors on development, morphology and biochemistry of insect larvae**. Larvae: Morphology, Biology and Life Cycle, v. 3, p. 37-55, 2012.

PARRA, J. R. P. **Técnicas de criação de insetos para programas de controle biológico**. Fealq, v. 137, 1999.

PAVELA, R. **Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: a review**. Ind Crops Prod., v. 76, p. 174-187, 2015.

PEREIRA, A. P. M.; MARTINS, T. G. T.; DE ARAUJO NETO, A. P.; CONCEIÇÃO, C. E. P.; DE ASSUNÇÃO CONCEIÇÃO, F. O. V.; DE SOUSA, R. T.; SILVEIRA, L. da S.; CARVALHO, A. M. A. S.; SOARES, L. B. da C.; TEIXEIRA, F. C. A.; ROSA, P. V. S. & EVERTON, G. O. **Constituintes químicos e potencial larvívica frente *Aedes aegypti* do óleo essencial de *Origanum vulgare* L.** Research, Society and Development, v. 10, n9, p. e9910917683-e9910917683, 2021.

PONTUAL, E. V.; NAPOLEÃO, T. H.; DIAS, C. R. A.; BEZERRA, R. S.; XAVIER, H. S.; NAVARRO, D. M. D. A. F.; COELHO, L. C. B. B. & PAIVA, P. M. G. **Effect of *Moringa oleifera* flower extract on larval trypsin and acetylcholinesterase activities in *Aedes aegypti***. Archives of Insect Biochemistry and Physiology, v. 79, n. 3, p. 135-152, 2012.

RIBEIRO, M. S.; FERREIRA, D. F.; AZEVEDO, R. C.; SANTOS, G. B. G. D. & MEDRONHO, R. D. A. **Índices larvais de *Aedes aegypti* e incidência de dengue: um estudo ecológico no Estado do Rio de Janeiro, Brasil**. Cadernos de saúde pública, v. 37, 2021.

SANTOS, A. B. D. S.; EVERTON, G. O.; JUNIOR, R. G. D. O. C.; ROSA, P. V. S.; PEREIRA, A. P. M.; SOUZA, L. S.; FONSECA, D.; LIMA, E. C. S.; SOUSA, C. B.; ARRUDA, M. O. & MOUCHREK FILHO, V. E. **Essential oils of *Cinnamomum zeylanicum* Blume and *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng as larvicidal agents in front of the larvae of *Aedes aegypti***. Brazilian Journal of Development, v. 6, n.4, p. 22355-22369, 2020.

SANTOS, A. L. da S.; SANTOS, F. P. da S.; NASCIMENTO, A. de S.; LIMA, L. K. F.; DIAS, L. M. F.; SILVA, G. T. O.; RAI, M. & MENDES FEITOSA, C. **Chemical composition, actividad larvívica, insecticide and repellent of essential oil *Aedes aegypti***. Research, Society and Development, v. 11, n. 2, p. e37611225711, 2022.

SANTOS, F. P.; LOPES, J.; VILAS-BÔAS, G. T. & ZEQUI, J. A. C. 2012. **Characterization of *Bacillus thuringiensis* isolates with potential for control of *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae)**. Acta tropica. v. 122, p. 64-70, 2012.

- SILVA, A. C.; NAVARRO, D. M. D. A. F.; MARQUES, A. M.; FIGUEIREDO, M. R.; FARIAS, J. C. R. O.; CÂMARA, C. A. G.; MORAES, M. M.; SANTOS, F. H. G.; SANTOS, E. F.; VIEIRA, G. J. S. G.; OLIVEIRA, H. V. S.; SOARES, L. A. L. & FERREIRA, M. R. A. **Oviposition deterrent activity of hydrolate, aqueous extract and major constituents of essential oil from the leaves of *Eugenia uniflora* (Myrtaceae) for the control of *Aedes aegypti*.** Industrial Crops and Products, v. 198, p. 116710, 2023.
- SILVA, C. P.; SAKAMOTO G. K. D.; DE PONTES, M. P.; VIEIRA, R. R.; NATAL, J. P. S. & CONTE, H. **Os riscos ambientais no Brasil devido ao uso do defensivo Malathion Emulsão Aquosa-EA 44% no controle de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae): uma revisão.** Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais, v. 11, p. 638-646, 2020.
- SILVA, D. M. L.; MARTINS, V. E. P. **Óleos essenciais e extratos vegetais como ferramentas alternativas ao controle químico de larvas de *Aedes* spp, *Anopheles* spp e *Culex* spp.** Journal of Health & Biological Sciences, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2022.
- SILVA, J.S. & MASCARENHAS, M.A. **Antioxidantes como nutracêuticos para mitigar estresse oxidativo em abelhas: revisão sistemática.** Pesquisa Agropecuária Gaúcha, v. 27, p. 53-73, 2021.
- SILVA, M.F.R.; BEZERRA-SILVA, P.C.; LIRA, C.S. B. S.; ALBUQUERQUE, B. N. L.; AGRA-NETO, A.C.; PONTUAL, E.V.; MACIEL, J.R.; PAIVA, P.M.G. & NAVARRO, D.M.A.F. **Composition and biological activities of the essential oil of *Piper corcovadensis* (Miq.) C. DC (Piperaceae).** Exp Parasitol, n. 165, p. 64-70, 2016.
- SHU, B.; ZHANG, J.; CUI, G.; SUN, R.; YI, X. & ZHONG, G. **Azadirachtin affects the growth of *Spodoptera litura* Fabricius by inducing apoptosis in larval midgut.** Frontiers in physiology, v. 9, p. 137, 2018.
- SOUSA, D. A.; GOMES, P. R. B.; SOUZA, R. D.; MOUCHREK FILHO, V. E.; MOUCHREK, C. N.; EVERTON, G. O.; ALMEIDA, N. R. & ARAÚJO, J. P. **Composição Química e Atividade Larvicida de Óleos Essenciais de *Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle bark Contra Larvas de *Aedes aegypti*.**
- SPLETOZER, A.G., SANTOS, C.R.D.; SANCHES, L.A. & GARLET, J. **Plantas com potencial inseticida: enfoque em espécies amazônicas.** Ciência Florestal, v. 31, p. 974-997, 2021.
- UNO, N.; ROSS, T. M. **Dengue virus and the host innate immune response.** Emerging microbes & infections, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2018.
- VALLE, D.; BELINATO, T. A.; MARTINS, A. de J. **Controle químico de *Aedes aegypti*, resistência a inseticidas e alternativas.** Dengue: teorias e práticas. Rio de Janeiro: Fiocruz, p. 93-126, 2015.
- VALOTTO, C. F. B.; CARVASIN, G.; SILVA, H. H. G.; GERIS, R. & SILVA, I. G. D. **Alterações morfo-histológicas em larvas de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera, Culicidae) causadas pelo tanino catéuico isolado da planta do cerrado *Magonia pubescens* (Sapindaceae).** Revista de Patologia Tropical, v. 39, n 4, p. 309-321, 2010.
- VALOTTO, C. F. B.; CAVASIN, G.; SILVA, H. H. G. D.; GERIS, R. & SILVA, I. G. D. **Atividade larvicida do ácido 3-β-acetoxylabdan-8 (17)-13-dien-15-óico isolado da planta medicinal Copaifera reticulata (Leguminosae) sobre *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) evidenciada pelas alterações morfohistológicas.** Revista de Patologia Tropical, v. 43, n. 3, p. 375-384, 2014.

VANTAU, A.; OUATTARRA, I.; LEFÈVRE, T. & DABIRÈ, K. R. **Effects of larvicidal and larval nutritional stresses on *Anopheles gambiae* development, survival and competence for *Plasmodium falciparum*.** Parasites & vectors, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2016.

VORIS, D. G.da R.; AFONSO, C. H.; ALMEIDA FILHO, C. A.; FERNANDES, C. O.; BRITO, D. Q.; MORAES, C. S.; et al. **Estudos etnofarmacológicos de óleos essenciais com atividade larvicida contra o mosquito *Aedes aegypti*.** Semioses, v. 11, n. 1, p. 86-94, 2017.

ZARA, A. L. D. S. A.; SANTOS, S. M. D.; FERNANDES-OLIVEIRA E. S.; CARVALHO, R. G. & COELHO, G. E. **Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão.** Epidemiologia e Serviços de Saúde, v.25, p. 391-404, 2016.