

INVESTIGAÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS BIOATIVOS COMO POTENCIAIS AGENTES CONTRA *aedes aegypti*



<https://doi.org/10.22533/at.ed.9781125180363>

Data de submissão: 02/06/2025

Data de aceite: 05/06/2025

Welina Carvalho Silva

Universidade Estadual do Maranhão –
UEMA

Zé Doca – Maranhão

<https://lattes.cnpq.br/8322999192351791>

Wallyson André dos Santos Bezerra

Universidade Estadual do Maranhão –
UEMA

Zé Doca – Maranhão

<http://lattes.cnpq.br/2945123655968728>

RESUMO: A dengue é a arbovirose mais prevalente no mundo, estando presente em mais de 100 países. Seu principal vetor, o mosquito *Aedes aegypti*, constitui um grave problema de saúde pública. Embora o Brasil disponha de vacinas, o número de casos continua elevado, principalmente pela circulação simultânea de diferentes sorotipos do vírus. Diante disso, o uso de plantas com propriedades inseticidas desponta como uma alternativa eficaz e ecologicamente sustentável para o controle do vetor. Este estudo teve como objetivo investigar compostos naturais com potencial inseticida contra *Aedes aegypti*. Para isso, foi realizada uma revisão da literatura nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scopus,

contemplando artigos publicados entre janeiro de 2019 e janeiro de 2024. Foram utilizados os descritores “*Aedes aegypti*” e “Produtos naturais”. Foram incluídos estudos originais que apresentassem dados experimentais sobre a atividade inseticida de substâncias naturais contra o vetor, ou estudos in silico, considerando-se a qualidade metodológica e a relevância científica dos trabalhos selecionados. A busca inicial resultou em 165 artigos, dos quais 16 foram selecionados para compor a revisão. As estruturas químicas dos compostos identificados foram obtidas no banco de dados PubChem, no formato 2D. Foram identificadas 32 espécies vegetais, pertencentes a 16 famílias botânicas. A forma de extração predominante foi por meio de óleos essenciais, os quais se destacam por sua baixa toxicidade para animais e diversidade estrutural. Esses óleos atuam como inseticidas por efeitos neurotóxicos, interferindo em receptores como o ácido gama-aminobutírico (GABA). A maioria dos compostos identificados são terpenos, enquanto os demais incluem aldeídos, alcaloides, compostos fenólicos, cetonas e outros. Os resultados evidenciam o potencial dos compostos naturais, especialmente dos óleos essenciais ricos

em terpenos, como agentes inseticidas promissores no combate ao *A. aegypti*. Sua eficácia, aliada à baixa toxicidade e à diversidade estrutural, torna essas substâncias uma alternativa sustentável e viável às abordagens convencionais de controle do vetor.

PALAVRAS-CHAVE: *Aedes aegypti*, Plantas medicinais, Dengue, Bioativos Naturais

INVESTIGATION OF BIOACTIVE NATURAL PRODUCTS AS POTENTIAL AGENTS AGAINST *Aedes aegypti*

ABSTRACT: Dengue is the most prevalent arbovirus disease in the world, present in more than 100 countries. Its main vector, the *Aedes aegypti* mosquito, constitutes a serious public health problem. Although Brazil has vaccines, the number of cases remains high, mainly due to the simultaneous circulation of different serotypes of the virus. Therefore, the use of plants with insecticidal properties emerges as an effective and ecologically sustainable alternative for vector control. This study aimed to investigate natural compounds with insecticidal potential against *Aedes aegypti*. For this, a literature review was conducted in the PubMed, ScienceDirect, and Scopus databases, encompassing articles published between January 2019 and January 2024. The descriptors “*Aedes aegypti*” and “Natural products” were used. Original studies presenting experimental data on the insecticidal activity of natural substances against the vector, or in silico studies, were included, considering the methodological quality and scientific relevance of the selected works. The initial search resulted in 165 articles, of which 16 were chosen to compose the review. The chemical structures of the identified compounds were obtained from the PubChem database in 2D format. Thirty-two plant species belonging to 16 botanical families were identified. The predominant form of extraction was through essential oils, which stand out for their low toxicity to animals and structural diversity. These oils act as insecticides through neurotoxic effects, interfering with receptors such as gamma-aminobutyric acid (GABA). Most of the identified compounds are terpenes, while the others include aldehydes, alkaloids, phenolic compounds, ketones, and others. The results highlight the potential of natural compounds, especially terpene-rich essential oils, as promising insecticidal agents in the fight against *A. aegypti*. Their efficacy, combined with low toxicity and structural diversity, makes these substances a sustainable and viable alternative to conventional vector control approaches.

KEYWORDS: *Aedes aegypti*, medicinal plants, dengue, natural bioactives

INTRODUÇÃO

O vírus da dengue (DENV), pertencente ao gênero *Flavivirus*, é um arbovírus transmitido entre humanos principalmente pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti*, sendo um dos principais problemas de saúde pública mundial. Existem quatro sorotipos do vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4), o que permite que uma mesma pessoa seja infectada até quatro vezes ao longo da vida, tornando o controle da doença ainda mais desafiador — especialmente em regiões tropicais, onde o *Aedes aegypti* é amplamente disseminado (Parveen et al., 2023).

A fêmea infectada do *Aedes aegypti*, que se alimenta preferencialmente durante o dia, demora mais tempo para realizar a refeição sanguínea do que as não infectadas, o que aumenta sua eficiência como vetor da dengue (Almadiy, 2020). A principal estratégia de combate ao mosquito ainda é baseada no uso de inseticidas, embora essa abordagem enfrente limitações devido à ampla distribuição e adaptação do vetor em áreas tropicais, além da inexistência de antivirais específicos eficazes (Sumitha et al., 2023).

A dengue apresenta padrão sazonal, com maior incidência no primeiro semestre no hemisfério sul e no segundo semestre no hemisfério norte, coincidindo com os períodos mais quentes e chuvosos, que favorecem a reprodução do mosquito (OPAS). Alarmantemente, no primeiro semestre de 2024, as Américas já ultrapassaram os recordes históricos de casos de dengue, totalizando 11.732.921 infecções — mais que o dobro dos 4.594.823 casos registrados em 2023 — com mais de 6.000 óbitos, sendo 82,4% deles ocorridos no Brasil (OPAS, 2024).

Essa situação torna-se ainda mais preocupante quando analisamos os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), que evidenciam uma taxa de letalidade alarmante na América Latina. Em 2024, já foram registrados 1.302 óbitos na região. O Brasil lidera como o país mais afetado, com 2,3 milhões de notificações, das quais mais de 1 milhão foram confirmadas. Dentre esses casos, 1.200 foram classificados como dengue grave e 769 resultaram em óbito. Esse aumento representa um crescimento de 13% em relação ao mesmo período de 2023 e de 73% quando comparado à média dos últimos cinco anos (OMS, 2024).

Historicamente, produtos químicos sintéticos têm sido amplamente utilizados para combater larvas e mosquitos adultos com relativa eficácia. No entanto, este estudo identificou que os mosquitos-alvo desenvolveram uma resistência significativa a esses compostos, reduzindo sua efetividade. Essa resistência vem sendo observada em populações de mosquitos em diversas partes do mundo. Além disso, o uso contínuo desses inseticidas tem causado sérios impactos ambientais, poluindo ecossistemas aquáticos e terrestres e comprometendo a biodiversidade, afetando especialmente espécies não-alvo, enquanto os insetos-praga persistem (Soonwera, 2022).

Uma alternativa promissora para o controle de vetores como o *A. aegypti* é o uso de inseticidas naturais derivados de plantas, que visam reduzir os efeitos colaterais associados aos agrotóxicos sintéticos, como a contaminação ambiental e os riscos à saúde de trabalhadores rurais (Fikry et al., 2019). Dentre os metabólitos vegetais, os óleos essenciais (OEs) de diversas espécies têm sido amplamente estudados por sua eficácia no controle natural de pragas, incluindo mosquitos. Esses compostos apresentam múltiplas ações, como larvicida, adulticida, pupicida, ovicida, repelente e inibidora de crescimento. Além disso, os inseticidas botânicos são considerados seguros para o meio ambiente, apresentam baixa toxicidade para organismos não-alvo e estão amplamente disponíveis em regiões tropicais, justamente onde os mosquitos transmissores de doenças são mais prevalentes (Sarma et al., 2019).

Diante do crescente impacto das arboviroses e da limitação dos métodos convencionais de controle vetorial, o presente trabalho tem como objetivo revisar e analisar a literatura científica sobre produtos naturais bioativos, com ênfase no seu potencial como substâncias candidatas para o controle do mosquito *A. aegypti*, além de identificar os compostos químicos mais promissores, compreender seus mecanismos de ação e descrever suas estruturas químicas, contribuindo para o desenvolvimento de alternativas sustentáveis, eficazes e ambientalmente seguras no combate a essas enfermidades.

METODOLOGIA

A metodologia deste estudo possui caráter descritivo e exploratório, fundamentada em uma revisão de literatura científica. Foram selecionados artigos publicados entre janeiro de 2019 e janeiro de 2024, disponíveis nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scopus. A busca utilizou os descritores “*Aedes aegypti*” e “produtos naturais”, com foco em temas como dengue, plantas medicinais com ação repelente e o desenvolvimento de compostos naturais com potencial inseticida. Foram incluídos estudos originais que apresentassem dados sobre a atividade inseticida de compostos naturais contra o vetor, bem como estudos *in silico*, considerando-se critérios de qualidade metodológica e relevância científica.

Os dados obtidos foram organizados em planilhas no software Microsoft Excel para facilitar a criação de tabelas e a análise quantitativa. Os critérios para a classificação foram: espécie, família botânica, método de extração, atividade larvicida observada, nome e estrutura do composto, tipo de atividade (*in silico* ou *in vitro*) e mecanismo de ação, indicando o possível alvo do composto no *A. aegypti*. As estruturas químicas utilizadas nas figuras foram obtidas do banco de dados PubChem no formato 2D.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a Figura 1, o processo de seleção dos estudos foi realizado em três etapas principais: identificação, triagem e inclusão. Inicialmente, a busca nas bases de dados ScienceDirect, PubMed e Scopus, utilizando os descritores “*medicinal plants*” e “*Aedes aegypti*”, resultou em um total de 145 registros, compreendendo publicações entre janeiro de 2019 e janeiro de 2024. Após a triagem dos títulos e resumos, 150 registros foram descartados por não atenderem aos critérios de inclusão, restando 16 artigos considerados relevantes para compor a revisão.

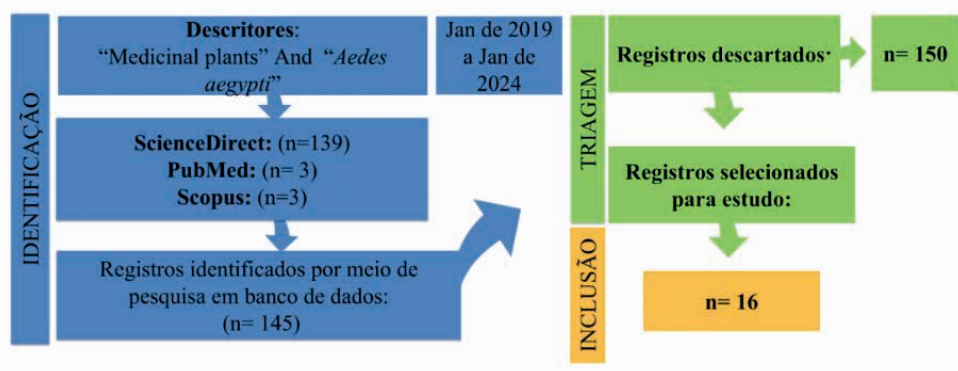


Figura 1. Fluxograma ilustrando a estratégia de busca empregada na revisão, detalhando as etapas de identificação, triagem e inclusão dos estudos selecionados com base nos critérios de elegibilidade. Fonte: Autor (2025).

Nesse estudo, 32 espécies de plantas foram identificadas, distribuídas em 16 famílias botânicas. Plantas pertencentes à mesma família, como Lamiaceae (Oliveira et al., 2021) apresentaram compostos químicos similares, que possibilitou a identificação de 53 substância químicos, demonstrando uma atuação como agentes naturais. A Tabela 1 apresenta resultados por completo, listando as plantas identificadas e os compostos químicos presentes em cada uma delas. Observa-se que espécies pertencentes à mesma família botânica tende a compartilhar compostos em comum, como é o caso de *Origanum vulgare* e *Thymus vulgaris* da família Lamiaceae, que possuem o timol em comum.

Dos compostos apresentados na Tabela 1 a maioria pertence à classe dos terpenos, compostos orgânicos amplamente distribuído na natureza, especialmente nas plantas, onde desempenhando importantes funções ecológicas. São os principais constituintes dos óleos essenciais e são formados por unidades de isopreno (C₅H₈) podendo ser classificados em diferentes grupos, como monoterpenos, sesquiterpenos e diterpenos, dependendo do número de unidades que os compõem sua estrutura. Os outros compostos incluem aldeídos, alcaloides, compostos fenólicos, cetonas, entre outro.

Espécie / Família	Tipo de extração	Atividade <i>In vitro</i>	Composto / Classe	Atividade <i>In silico</i>	Mecanismo de Ação	Referências
<i>Piper nigrum</i> / Piperaceae	Extrato do fruto	-	Pirproxifeno / Éter piridiloxipropílico	-10,04 kcal/mol	Inibição da proteína de ligação hormonal juvenil	Lima et al., 2022
<i>Illicium verum</i> / Schisandraceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 2,5%	Trans-anetol / Fenilpropanoides	-	Inibição da enzima AChE	Soomwera et al., 2022
<i>Zanthoxylum limonella</i> / Rutaceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 2,9%	Limoneno / Terpeno	-		
<i>Organum vulgare</i> / Lamiaceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 37,5 µg/mL	Terpinen-4-ol / Terpenos ; Carvacrol/ Monoterpeno , Timol / Fenol	-	Inibição da integridade das células bacterianas	Oliveira et al., 2021
<i>Thymus vulgaris</i> / Lamiaceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 38,9 µg/mL ES: LC ₅₀ = 2,60 µg/mL	Timol - Fenol; p-Cimeno - Monoterpeno, γ-terpineno / Terpeno	-		
<i>Mucosa de Annona Jacq</i> / <i>Annonaceae</i>	Extrato das sementes (ES)	Rolliničina: LC ₅₀ = 0,78 µg/mL Rolliniestatina 1: LC ₅₀ = 0,43 µg/mL	Rolliniestatina I / Acetogenina; Rolliničina / Alcaloide	-	Inibição da enzima AChE	Rodrigues et al., 2021,
<i>Cymbopogon citratus</i> / Poaceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 120,6 ppm	Citral e β-mirceno/ Monoterpeno, Geraniol/ Monoterpeno aldeído; Geraniol / Monoterpeno alcóólico	-		
<i>Cymbopogon winteratus</i> / Poaceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 38,8 ppm	Citronelal / Monoterpenoides Aldeídos Acíclicos Citronela/ Monoterpeno, Geraniol /Alcool, Elemol/ Sesquiterpenos	-	Efeitos nos receptores GABA	Manh et al., 2020
<i>Eucalypto citriodora</i> / Myrtaceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 104,4 ppm	Citronela / Monoterpeno aldeído, Citronela /Monoterpeno Alcolóico, Isopulegol / Terpeno	-		
<i>Eucalyptus camaldulensis</i> / Myrtaceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 33,7 ppm	1,8-Cineol - Monoterpeno, α-pinoeno/ Terpeno, Acetato de Citronela / Ester	-		
<i>Achillea diebsterenii</i> / Asteraceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 23,6 µL/L	α-terpinoel/ Monoterpeno, p-cimeno / Hidrocarbonetos	-		
<i>Juniperus procera</i> / Annonaceae	Óleo essencial	LC ₅₀ = 5,94 mg/L	Eugenol - Fenol, β-cariofileno / Hidrocarboneto	-	Inibição da enzima AChE	Almady, 2020

<i>Annona glabra</i> / <i>Annonaceae</i>	Extrato da folha	Extrato da folha (EF): LC ₅₀ = 5,94 mg/L; Nanopartículas de prata extraídas do EF = 2,43 mg/L	Nanopartículas de prata (An-AgNPs)/ Óxido de prata	-	Inibição de proteínas específicas e DNA	Amarasinghe et al., 2020,
<i>Brassica napus</i> / <i>Brassicaceae</i>	Óleo essencial (OE)	Isolados do OE. Eugenol: LC ₅₀ = 32,7 ppm; Metileugenol e α-copaeno: LC ₅₀ = 81,7 ppm; Metileugenol e alfa-copaeno: LC ₅₀ = 84 ppm	Methyleugenol, Eugenol/ Fenilpropanóides, α-copaeno/ Hidrocarboneto	-	Inibição da enzima AChE	Rodrigues et al., 2019
<i>Pavetta tomentosa</i> / <i>Rubiaceae</i>	Extrato da folha	LC ₅₀ = 5,96 µg/mL	Tetracosano hexano e hexametilretacosano / Alcano	-	Desorganização da membrana celular larval	Pratheeba et al, 2019,
<i>Tarenna asiatica</i> / <i>Rubiaceae</i>	Extrato da folha	LC ₅₀ = 1,28 µg/mL	Tetracontano / Hidrocarboneto	-	Desorganização da membrana celular larval	
<i>Mentha arvensis</i> / <i>Lamiaceas</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 78,1 ppm	Mentol / Alcool ; Metila / Metila ; Mentona / Cetona; Limoneno / Terpeno	-	Efeitos neurotóxicos nos receptores GABA	Manh; Tuyet, 2020
<i>Cymbopogon odorata</i> / <i>Meillaceae</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 52,9 ppm		-		
<i>Cymbopogon flexuosus</i> / <i>Poaceae</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 17,1 ppm		-	Efeito em enzimas da cadeia respiratória	
<i>Cymbopogon citratus</i> / <i>Poaceae</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 123,3 ppm		-		
<i>Cymbopogon sinensis</i> / <i>Theaceae</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 20,6 ppm	Acetato de geranila / Éstere; Geraniol / Monoterpene alcoólico; γ-humuleno e γ-cariofileno / Sesquiterpenos, Nerol / Aldeídos; Octanol / Alcool; 1,8-cineol/ Eter cíclico	-		Borero-Landazabal et., 2020
<i>E. citriodora</i> / <i>Myrtaceae</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 20,6 ppm		-		
<i>L. alba</i> / <i>Verbenaceae</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 42,2 ppm		-		
<i>L. origanoides</i> / <i>Verbenaceae</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 53,3 ppm		-	Efeito em enzimas da cadeia respiratória	
<i>S. glutinosa</i> / <i>Rutaceae</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 65,7 ppm		-		
<i>T. lucida</i> / <i>Asteraceae</i>	Óleo essencial	LC ₅₀ = 66,2 ppm		-		

<i>Ocimum sanctum/</i> <i>Lamiaceae</i>	Óleo essencial	90% de repelência a 50 µg/ mL	γ-humuleno, γ-carofileno, γ-selineno e eremofileno/ Sesquiterpenos; Germacreno/ Sesquiterpeno cíclico	-	Sobre enzimas que sintetizam os componentes β-carofileno e seu isômeros.	Deng et al., 2022
<i>Ekebergia capensis/</i> <i>Meliaceae</i>	Extração do caule	-	Ekeberin D4 - Triterpeno	-122.99 kcal/mol	Inibição da proteína de ligação hormonal juvenil	Onomadu et al., 2021
<i>Vitex negundo/</i> <i>Lamiaceae</i>	Extrato da folha	-	Vitexicarpina, Luteolina, Vitexina - Flavonoides	MolDock Score: Vitexicarpina= -87,37 Luteolina= -85,29 Vitexina= -76,27	Inibição da proteína de ligação a odorante (OBP)	Krishnamoorthy et al., 2021
<i>Justicia adhatoda L/</i> <i>Acanthaceae</i>	-	-	Vitexin ramosídeo/ Tri-hidroxi flavonas Vasicine - Alcaloide	MolDock Score: -69,93 -56,20 kcal/mol	Inibição da glicoproteína P	Muthusamy et al., 2024

Tabela 1. Plantas e compostos químicos que apresentam atividade inseticida contra *Aedes aegypti*.

Entre os compostos analisados, a Figura 2 destaca aqueles que apresentaram melhor afinidade em estudos *in silico* (simulações computacionais). Observa-se uma diversidade estrutural significativa entre os compostos selecionados, refletindo diferentes classes químicas. Os compostos (A) e (F), por exemplo, pertencem ao grupo dos flavonoides, conhecidos por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Os compostos (O) e (G), que apresentam dois açúcares ligados à sua estrutura, indicam características de glicosídeos, uma classe relevante entre os compostos bioativos. Já o composto (B), com uma longa cadeia insaturada, sugere um perfil lipofílico, o que pode favorecer sua interação com membranas celulares.

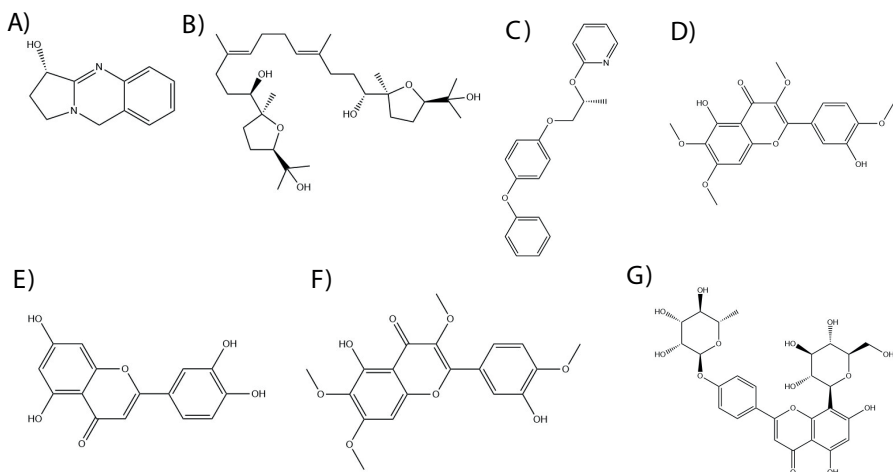


Figura 2. Compostos que tiveram melhores afinidades *in silico*: A) Vasicine, B) Ekeberim d4, C) Pyriproxyfen, D) Vitexicarpim, E) Luteoline, F) Vintexin, G) Vintexin ramnosídeo. Estruturas extraídas do banco de dados PubChem. Fonte: Autor (2025).

A Figura 3 exhibe os compostos que demonstraram maior atividade *in vitro*. Dentre eles, os compostos (J) e (K) se destacam por suas longas cadeias insaturadas, uma característica comumente associada à interação com membranas celulares e à atividade antimicrobiana. O composto (N) é um monoterpreno cíclico, frequentemente vinculado a propriedades antifúngicas e anti-inflamatórias. Já os compostos (E) e (L), por apresentarem grupos hidroxila, indicam potencial antioxidante e capacidade de estabelecer ligações de hidrogênio, favorecendo interações moleculares relevantes. Por fim, o composto (O), com estrutura típica de um álcool terpênico, reforça seu possível envolvimento em atividades biológicas diversas.

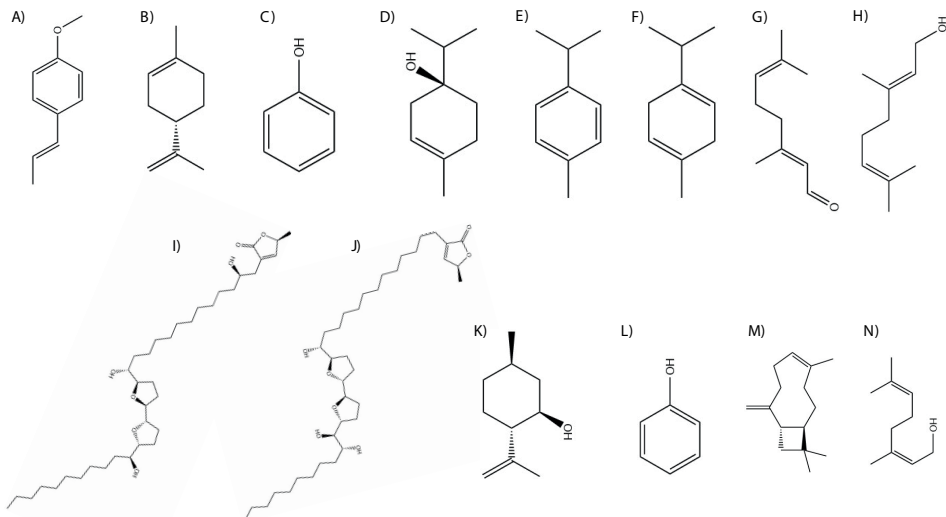


Figura 3. Compostos com as melhores atividade *in vitro*: A) trans-anethole, B) Limoneno, C) Carvacrol, D) Timol, E) Terpinen-04-ol, F) p-cineno, G) γ-terpineno, H) Geranial, I) Geraniol, J) Relliniestatina 1, K) Rollinicina, L) Isopulegol, M) Fenol, N) b-Caryophyllene e O) Nerol. Estruturas extraídas do banco de dados PubChem. Fonte autor (2025).

O aumento das arboviroses transmitidas pelo *Aedes aegypti*, aliado à crescente resistência desse vetor aos inseticidas químicos sintéticos (Naqqash et al., 2016), tem impulsionado a busca por alternativas mais seguras e sustentáveis, como a bioprospecção de produtos naturais. Nesse cenário, as plantas se destacam como fontes promissoras de compostos bioativos, com potencial inseticida e menor impacto à saúde humana e ao meio ambiente (Weerattung et al., 2017; Fierascu et al., 2019; Fikry et al., 2019).

Neste estudo, foram identificadas 32 espécies vegetais pertencentes a 16 famílias botânicas. Espécies de uma mesma família, como a *Lamiaceae* (Oliveira et al., 2021), apresentaram compostos químicos semelhantes, o que permitiu a identificação de 53 substâncias com atividade bioativa, destacando-se por sua atuação eficaz e de forma relativamente simples no combate ao vetor.

Dentre os estudos analisados, 81,25% das atividades foram realizadas *in vitro*, ou seja, em ambiente laboratorial controlado, o que favorece maior precisão e rapidez na identificação dos compostos bioativos (Falara et al., 2011; Zhou e Pichersky, 2020). Além disso, 18,75% das análises utilizaram abordagens *in silico*, técnica que permite modelar e prever o comportamento dos compostos por meio de simulações computacionais (Ononamadu et al., 2021). A combinação dessas abordagens laboratoriais e computacionais contribuiu para uma compreensão mais ampla e detalhada do potencial inseticida das substâncias naturais contra o *A. aegypti*.

Um estudo conduzido por Lima et al. (2020) investigou derivados da piperina, um alcaloide natural isolado de *Piper nigrum*, por meio de métodos *in silico*, incluindo avaliação farmacofórica (PharmaGist), triagem virtual baseada em farmacóforos (Pharmit), predição de propriedades ADME/tox (Preadmet/Derek 10.0), cálculos de *docking* molecular (AutoDock 4.2) e simulação de dinâmica molecular (MD). Dentre os compostos analisados, as moléculas MP-416 e MP-073 se destacaram, apresentando valores de energia de ligação (MMPBSA) de $-265,95 \pm 1,32$ kJ/mol e $-124,412 \pm 1,08$ kJ/mol, respectivamente. Esses valores são comparáveis à energia de ligação observada para o holoenzima ($-216,21 \pm 0,97$ kJ/mol) e para o piriproxifeno, larvicida amplamente utilizado ($-435,95 \pm 2,06$ kJ/mol). Esses dados indicam que MP-416 e MP-073 apresentam potencial como agentes inseticidas eficazes contra o mosquito *A. aegypti*.

Além disso, a análise dos estudos incluídos revelou que a principal forma de obtenção dos compostos bioativos foi por meio da extração de óleos essenciais (OEs), representando cerca de 78% do total. Os OEs apresentam vantagens importantes em relação a outros produtos naturais, como baixa toxicidade para mamíferos e elevada diversidade estrutural, tornando-os fontes promissoras de moléculas bioativas. Diversos estudos também demonstraram que determinadas combinações de OEs e seus constituintes exibem toxicidade superior contra mosquitos e outros insetos quando comparados aos compostos isolados (Benelli et al., 2017).

Os compostos químicos extraídos de plantas medicinais apresentam múltiplos mecanismos de ação que os tornam promissores no controle do vetor *A. aegypti*. Esses compostos atuam em diferentes fases e processos biológicos do mosquito, exercendo efeitos biocidas, ovicidas, larvicidas, pupicidas e adulticidas, o que pode resultar na morte dos indivíduos e interrupção de seu ciclo de vida (Tennyson et al., 2012; Munusamy et al., 2016; Castillo et al., 2017). Compostos extraídos de plantas medicinais atuam em diferentes fases do ciclo de vida do *A. aegypti*, causando efeitos letais como ação ovicida, larvicida e adulticida. Um estudo destacou o 3-fenoxibenzaldeído como potente repelente, com eficácia comparável ao DEET. Outros análogos de benzaldeído também mostraram boa toxicidade e capacidade de bloquear sinais no sistema nervoso das larvas, indicando seu potencial como novas alternativas no controle do vetor (Norris et al., 2023).

Segundo Dhinakaran et al., (2019) quatro monoterpenos, γ -terpineno (T), R-(+)-Limonene (L), carvacrol (C) e trans-anetol (A) foram rastreados contra o terceiro instar tardio *Aedes aegypti* Linn. Larvas isoladamente e em combinação para descobrir a interação sinérgica. Os monoterpenos apresentaram atividade larvicida com LC_{50} valores de 9,76, 11,88, 50,19, 48,57 ppm e CL_{90} valores de 16,99, 17,78, 65,21, 75,02 ppm, respectivamente para *Aedes aegypti* quando testado individualmente.

Botelho et al. (2022) avaliaram o potencial larvicida do óleo essencial (OE) de *Ocimum basilicum* var. *minimum* (L), obtido por destilação e analisado por cromatografia gasosa (GC/MS e GC-FID). O óleo apresentou alta concentração de monoterpenos oxigenados (81,69%), destacando-se o limoneno (9,5%), 1,8-cineol (14,23%), linalol (24,51%) e metil chavicol (37,41%). Em testes com larvas de terceiro ínstar de *Aedes aegypti*, o OE demonstrou significativa atividade larvicida ($LC_{50} = 69,91 \mu\text{g/mL}$; $LC_{90} = 200,62 \mu\text{g/mL}$). Além disso, testes de docking molecular revelaram que seus principais constituintes interagem com a enzima acetilcolinesterase (AChE), sugerindo seu potencial como alternativa sustentável no controle do vetor.

Estudos conduzidos por Mesi et al. (2017) descreveram a identificação de um novo alcaloide do tipo mesembrina, denominado sarniensina, isolado a partir de *Nerine sarniensis*, juntamente com tazettina, licorina (principal alcaloide) e 3-epimacronina. É importante destacar que licorina e 3-epimacronina foram isoladas pela primeira vez dessa espécie. Pertencente à família Amaryllidaceae e nativa da África do Sul, *N. sarniensis* foi investigada devido ao alto teor de alcaloides em seus bulbos, cujo extrato orgânico apresentou atividade larvicida expressiva. Os testes revelaram uma LC_{50} de $0,008 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ contra larvas de primeiro ínstar de *A. aegypti* e uma LD_{50} de $4,6 \mu\text{g}/\text{mosquito}$ em fêmeas adultas, vetor principal de diversas arboviroses.

Um dos mecanismos de ação mais relevantes desses compostos é a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), essencial para a degradação da acetilcolina no tecido neuromuscular. A inibição da AChE resulta no acúmulo de acetilcolina, levando progressivamente à paralisia muscular e à morte do inseto (Soonwera et al., 2022). Além disso, diversos óleos essenciais apresentam efeitos neurotóxicos ao interagirem com receptores cruciais para a transmissão dos impulsos nervosos, como os receptores GABA e octopamina (Manh et al., 2020).

Outro mecanismo de ação relevante refere-se à capacidade de compostos lipofílicos, como os ésteres metílicos presentes nos óleos essenciais, de atravessar as membranas celulares do mosquito. Essa ação desestrutura a integridade celular, tornando as membranas mais permeáveis e, conseqüentemente, provocando o colapso celular (Oliveira et al., 2021). Tal efeito é intensificado pela interferência no metabolismo mitocondrial, onde esses compostos causam fragmentação das mitocôndrias, prejudicam as enzimas da cadeia respiratória e comprometem a produção de energia, levando à morte das larvas (Amarasinghe et al., 2020).

Além dos efeitos neurotóxicos e celulares, muitos compostos naturais também interferem diretamente nos hormônios juvenis do mosquito, responsáveis por regular seu desenvolvimento e reprodução. A inibição desses hormônios interrompe o ciclo de vida do inseto, o que contribui significativamente para o controle populacional da espécie (Ononamadu et al., 2021). Em estágios imaturos, como larvas e pupas, os compostos bioativos atuam de forma eficaz como larvicidas e pupicidas, devido à sua alta lipofilicidade, que facilita a penetração através das paredes celulares e membranas citoplasmáticas (Pratheeba et al., 2019).

Dessa forma, os compostos químicos naturais extraídos de plantas medicinais configuram uma abordagem multifacetada e eficaz no controle do *A. aegypti*. Eles atuam em múltiplos alvos biológicos, afetando tanto o sistema nervoso quanto os processos celulares e hormonais do vetor, tornando-se uma alternativa promissora e sustentável no combate às arboviroses (Borrero-Landazabal et al., 2020).

CONCLUSÃO

Conclui-se que o *A. aegypti*, principal vetor da dengue e de outras arboviroses, tem se espalhado com rapidez devido à sua elevada capacidade de adaptação ao ambiente e ao crescimento desordenado das áreas urbanas, fatores que favorecem o aumento expressivo dos casos dessas doenças. Paralelamente, a eficácia dos inseticidas sintéticos tem diminuído, em razão do desenvolvimento de resistência por parte do mosquito a essas substâncias. Nesse cenário, os compostos naturais, em especial os óleos essenciais ricos em terpenos, demonstram grande potencial como agentes inseticidas. Sua efetividade, combinada à baixa toxicidade e à diversidade estrutural, evidencia uma alternativa sustentável e promissora às estratégias convencionais de controle vetorial.

REFERÊNCIA

- Almadiy, Abdulrhman A. Chemical composition, insecticidal and biochemical effects of two plant oils and their major fractions against *Aedes aegypti*, the common vector of dengue fever. Heliyon, v.6, n.9, e04915, set. 2020.
- Amarasinghe, L. D. et al. Comparative study on larvicidal activity of green synthesized silver nanoparticles and *Annona glabra* (Annonaceae) aqueous extract to control *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). Heliyon, v. 6, n. 6, 2020.
- Benelli, Giovanni et al. Neem (*Azadirachta indica*): towards the ideal insecticide?. Natural product research, v. 31, n. 4, p. 369-386, 2017.
- Borrero-Landazabal, M.A., et al. Modelo para o desenho de inseticidas contra *Aedes aegypti* utilizando análise *in silico* e *in vivo* de diferentes alvos farmacológicos, 2020.
- Botelho, Anderson de Santana et al. Studies on the phytochemical profile of *Ocimum basilicum* var. minimum (L.) Alef. essential oil, its larvicidal activity and *in silico* interaction with acetylcholinesterase against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 19, p. 11172, 2022.
- Castillo-Morales, Ruth Mariela et al. Mitochondrial affectation, DNA damage and AChE inhibition induced by *Salvia officinalis* essential oil on *Aedes aegypti* larvae. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, v. 221, p. 29-37, 2019.
- De Oliveira, Aimée A. et al. Larvicidal, adulticidal and repellent activities against *Aedes aegypti* L. of two commonly used spices, *Origanum vulgare* L. and *Thymus vulgaris* L. South African Journal of Botany, v. 140, p. 17-24, 2021.

Deng, X. et al., systematic identification of *Ocimum sanctum* sesquiterpenoid synthases and (-)-eremophilene overproduction in engineered yeast, 2022.

Dhinakaran, Sivajaya Ragul; MATHEW, Nisha; Munusamy, Sundharesan. Synergistic terpene combinations as larvicides against the dengue vector *Aedes aegypti* Linn. Drug development research, v. 80, n. 6, p. 791-799, 2019. Falara, V. et al. The tomato terpene synthase gene family. *Plant Physiology*, v. 157, p. 770–789, 2011.

Falara, V. et al. The tomato terpene synthase gene family. *Plant Physiology*, v. 157, p. 770–789, 2011.

Fierascu, Radu Claudiu et al. Recovery of natural antioxidants from agro-industrial side streams through advanced extraction techniques. *Molecules*, v. 24, n. 23, p. 4212, 2019.

Fikry, Sahar; khalil, Noha; Salama, Osama. Chemical profiling, biostatic and biocidal dynamics of *Origanum vulgare* L. essential oil. *AMB Express*, v. 9, n. 1, p. 41, 2019.

Krishnamoorth, Sandhya; Muthusamy, Sivakumar; Ramamurthy, Vijayakumar Arumugam. Larvicidal activity and molecular docking studies of Vitexicarpin from *Vitex negundo* Linn. *Journal of Young Pharmacists*, v. 13, n. 3, p. 223, 2021.

Lima, Lúcio R. et al. Identification of potential new *Aedes aegypti* juvenile hormone inhibitors from N-acyl piperidine derivatives: a bioinformatics approach. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 17, p. 9927, 2022.

Mafrá, Nilton Silva Costa et al. Potenciais biológicos do óleo essencial de *Ocimum basilicum* Linn coletada na região Pré-Amazônica do Maranhão. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 8, p. e203985596-e203985596, 2020.

Manh, Ho Dung et al. The Mosquito larvicidal activity of essential oils from *Cymbopogon* and *Eucalyptus* Species in Vietnam. *Insects*, v. 11, n. 2, p. 128, 2020.

Manh, Ho Dung; Tuyet, Ong Thi. Larvicidal and repellent activity of *Mentha arvensis* L. essential oil against *Aedes aegypti*. *Insects*, v. 11, n. 3, p. 198, 2020.

Mesi, Marco et al. Sarnienseine, a mesembrine-type alkaloid isolated from *Nerine sarniensis*, an indigenous South African Amaryllidaceae, with larvicidal and adulticidal activities against *Aedes aegypti*. *Fitoterapia*, v. 116, p. 34-38, 2017.

Munusamy, Rajiv Gandhi et al. Ovicidal and larvicidal activities of some plant extracts against *Aedes aegypti* L. and *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, v. 6, n. 6, p. 468-471, 2016.

Naqqash, Muhammad Nadir et al. Insecticide resistance and its molecular basis in urban insect pests. *Parasitology research*, v. 115, p. 1363-1373, 2016.

Norris, Edmund J.; Kline, Jedidiah; BLOOMQUIST, Jeffrey R. Repellency and toxicity of vapor-active benzaldehydes against *Aedes aegypti*. *ACS Infectious Diseases*, v. 10, n. 1, p. 120-126, 2023.

Ononamadu, Chimaobi James et al. In silico identification and study of potential anti-mosquito juvenile hormone binding protein (MJHBP) compounds as candidates for dengue virus-Vector insecticides. *Biochemistry and biophysics reports*, v. 28, p. 101178, 2021.

Organização mundial da saúde. Alerta epidemiológico sobre dengue nas Américas, 2024. Disponível em: OMS: Brasil é o país mais afetado em novo surto de dengue nas Américas | ONU News. Acesso em: 25 out. 2024.

Organização Pan-Americana Da Saúde. Alerta epidemiológico: aumento de casos de dengue na Região das Américas, 2024. Disponível em: Alerta Epidemiológico - Aumento de casos de dengue na Região das Américas - 7 de outubro de 2024 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Acesso em: 25 out. 2024.

Parveen, Shakeela et al. Dengue hemorrhagic fever: a growing global menace. *Journal of water and health*, v. 21, n. 11, p. 1632-1650, 2023.

Pratheeba, T. et al. Antidengue potential of leaf extracts of *Pavetta tomentosa* and *Tarenna asiatica* (Rubiaceae) against dengue virus and its vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Heliyon*, v. 5, n. 11, 2019.

Rodrigues, M. A. et al., Different susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* larvae to plant-derived products, 2019.

Rodrigues, M. A. et al., Larvicidal activity of *Annona mucosa* Jacq. extract and main constituents rolliniastatin 1 and rollinicin against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, v. 169. 2021.

Sarma, Riju et al. Combinations of plant essential oil based terpene compounds as larvicidal and adulticidal agent against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 9471, 2019.

Soonwera, Mayura et al. Combinations of plant essential oils and their major compositions inducing mortality and morphological abnormality of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Heliyon*, v. 8, n. 5, 2022.

Sumutha, M.; paramasivan, R.; Kumar, A.; Gupta, B. Status of insecticide resistance in the dengue vector *Aedes aegypti* in India: A review. *Journal of Vector Borne Diseases*, v. 60, n. 1, 2023.

Tennyson, Samuel; Ravindran, K. John; Arivoli, S. Bioefficacy of botanical insecticides against the dengue and chikungunya vector *Aedes aegypti* (L.)(Diptera: Culicidae). *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 2, n. 3, p. S1842-S1844, 2012.

Vinauger, Clément et al. Learning and memory in disease vector insects. *Trends in parasitology*, v. 32, n. 10, p. 761-771, 2016.

Weeratunga, Praveen et al. Control methods for *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti*. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2017, n. 8, p. CD012759, 2017.

Zhou, Fei; Pichersky, Eran. The complete functional characterisation of the terpene synthase family in tomato. *New Phytologist*, v. 226, n. 5, p. 1341-1360, 2020.