



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CARIRI-UFCA
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO E INOVAÇÃO-PRPI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO REGIONAL
SUSTENTÁVEL-PRODER**

CÍCERO DOS SANTOS LEANDRO

**PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E BIOATIVIDADE LARVICIDA DO LÁTEX DA
JANAGUBA (*Himatanthus drasticus*) Mart. Plumel (Apocynaceae) SOBRE *Aedes
aegypti* L. (DIPTERA: CULICIDAE)**

**CRATO-CE
2022**

CÍCERO DOS SANTOS LEANDRO

**PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E BIOATIVIDADE LARVICIDA DO LÁTEX DA
JANAGUBA (*Himatanthus drasticus*) Mart. Plumel (Apocynaceae) SOBRE *Aedes
aegypti* L. (DIPTERA: CULICIDAE)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Regional Sustentável, da Universidade Federal do Cariri, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Desenvolvimento Regional Sustentável.

Área de concentração: Meio ambiente.

Sublinha: Controle de pragas agrícolas e urbanas, vetores de doenças ao homem e animal, manejo agroecológico de pragas e inventários da entomofauna.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Roberto de Azevedo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.
Universidade Federal do Cariri.
Sistema de Bibliotecas.

- L437p Leandro, Cícero dos Santos.
 Prospecção fitoquímica e bioatividade larvicida do látex da janaguba (*Himatanthus drasticus*)
 Mart. Plumel (*Apocynaceae*) sobre *Aedes aegypti* L. (Diptera: *Culicidae*) / Cícero dos Santos
 Leandro. – 2022.
 68 f.: il. color.30 cm
- Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Cariri, Mestrado em Desenvolvimento
 Regional Sustentável (PRODER), Crato, 2022.
- Orientação: Prof. Dr. Francisco Roberto de Azevedo.
1. Dengue. 2. Biolarvicida. 3. Arboviroses. 4. Compostos fenólicos. I. Título.

CDD 614.58852

Bibliotecária: Glacínésia Leal Mendonça
CRB 3/ 925

CÍCERO DOS SANTOS LEANDRO

**PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E BIOATIVIDADE LARVICIDA DO LÁTEX DA
JANAGUBA (*Himatanthus drasticus*) Mart. Plumel (Apocynaceae) SOBRE *Aedes
aegypti* L. (DIPTERA: CULICIDAE)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Regional Sustentável, da Universidade Federal do Cariri, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Desenvolvimento Regional Sustentável.

Área de concentração: Meio ambiente.

Sublinha: Controle de pragas agrícolas e urbanas, vetores de doenças ao homem e animal, manejo agroecológico de pragas e inventários da entomofauna.

Aprovada em: 21/12/2022

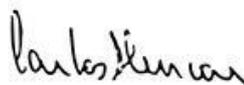
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Francisco Roberto de Azevedo (Orientador)
Universidade Federal do Cariri (PRODER/UFCA)

Documento assinado digitalmente
 ESTELITA LIMA CANDIDO
Data: 13/01/2023 09:57:46-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Estelita Lima Cândido
Universidade Federal do Cariri (PRODER/UFCA)



Prof. Dr. Carlos Henrique Morais de Alencar
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus que me deu a vida e permitiu que tudo pudesse ser concretizado. Aos meus pais, Antônio João “*In memoriam*” e Maria Luiza, pelo exemplo de humildade, simplicidade e persistência. Ao meu filho Heitor Anthony, pela companhia e a minha esposa Rayla, pela paciência e pelas lutas diárias ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, pela vida, pela sabedoria, por todas as minhas conquistas pessoais e profissionais, e por iluminar todos os meus passos e escolhas, me dando sempre coragem e força para lutar pelos meus objetivos.

Ao meu pai Antônio João Leandro “*In memoriam*”, a minha mãe Maria Luiza, aos meus irmãos, a minha companheira Maria Rayla e ao meu filho Heitor Anthony pelo apoio e incentivo ao longo da minha vida acadêmica.

Ao Professor Dr. Francisco Roberto de Azevedo, pelos ensinamentos, orientação e parceria.

Aos professores Dr. Carlos Henrique Alencar e Dra. Estelita Lima Cândido, pelas contribuições para o aperfeiçoamento deste trabalho.

A todos os professores do Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento Regional Sustentável (PRODER), pelos ensinamentos.

Aos colegas de turma do PRODER, pela amizade e troca de experiências.

Aos amigos que estiveram comigo ao longo desses anos de curso e que participaram de forma direta ou indireta no desenvolvimento deste trabalho.

A Universidade Federal do Cariri-UFCA, local onde consegui o título de mestre.

Ao Laboratório de Entomologia Agrícola-LEA, pelo espaço para a realização dos experimentos.

Ao Laboratório de Botânica aplicada - LBA, na pessoa da Profa Dra Maria Arlene Pessoa da Silva, pelo espaço para realização de parte dos experimentos.

Ao Laboratório de Pesquisas em Produtos Naturais - LPPN, na pessoa do Prof. Dr. Galberto Martins, pela realização das análises fitoquímicas.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela concessão de bolsa e apoio financeiro para a realização da pesquisa.

RESUMO

As arboviroses são um problema de saúde pública. No Brasil, destacam-se a dengue, chikungunya e a zika, transmitidas aos humanos por fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* L. O controle desse vetor se dá principalmente por meio da aplicação de produtos químicos, no entanto, seu uso desenfreado tem trazido sérios problemas como danos ao meio ambiente, às espécies não alvo e a resistência das cepas deste mosquito a tais produtos. Assim, objetivou-se com este estudo realizar a prospecção fitoquímica e avaliar a atividade larvicida de extratos de látex de *Himatanthus drasticus* contra *A. aegypti*. Os extratos foram obtidos por maceração de 5 g de látex em pó concentrado separadamente em 100 mL dos solventes metanol, acetato de etila e hexano. As concentrações de 100, 200, 300, 400 e 500 ppm de cada extrato foram testadas em triplicata com uma solução de piriproxifeno como controle positivo e água destilada e dimetilsulfóxido como controle negativo. A prospecção fitoquímica do extrato metanólico mostrou a presença de compostos fenólicos, como antocianinas, antocianidinas, catequinas, chalconas, auronas, leucoantocianidinas e taninos condensados. A bioatividade inseticida foi mais significativa para o extrato metanólico. As concentrações letais (CL) do extrato metanólico de 50 e 90% foram 190,76 e 464,74 ppm, respectivamente. Após 48 horas de exposição, os extratos utilizando metanol, acetato de etila e hexano em suas maiores concentrações (500 ppm) causaram mortalidade larval de 100, 73,33 e 66,67%, respectivamente. Esses extratos também promoveram alterações na morfologia externa das larvas, como danos às papilas anais, escurecimento do corpo e redução do número de cerdas. O extrato metanólico apresentou maior expressividade para alterações morfológicas. O látex de *H. drasticus* possui atividade larvicida contra larvas de terceiro estágio de *A. aegypti* e é mais significativa quando obtido por maceração em metanol. O extrato metanólico do látex de *H. drasticus* contém compostos fenólicos com atividade inseticida contra larvas de *A. aegypti*.

Palavras-chave: Biolarvicida; Arboviroses; Dengue; Compostos fenólicos.

ABSTRACT

Arboviruses are a public health problem. In Brazil, dengue, chikungunya and zika stand out, transmitted to humans by female mosquitoes *Aedes aegypti* L. The control of this vector is mainly through the application of chemical products, however, its unbridled use has brought serious problems such as damage to the environment, non-target species and the resistance of this mosquito strains to such products. Thus, the aim of this study was to carry out phytochemical prospecting and evaluate the larvicidal activity of *Himatanthus drasticus* latex extracts against *Aedes aegypti*. The extracts were obtained by maceration from 5 g of latex powder concentrated separately in 100 mL of methanol, ethyl acetate, and hexane solvents. The concentrations of 100, 200, 300, 400, and 500 ppm of each extract were tested in triplicate with a solution of pyriproxyfen as the positive control and distilled water and dimethylsulfoxide as the negative control. The phytochemical prospection of the methanolic extract showed the presence of phenolic compounds, such as anthocyanins, anthocyanidins, catechins, chalcones, auronas, leucoanthocyanidins, and condensed tannins. The insecticidal bioactivity was most significant for the methanolic extract. The methanolic extract lethal concentrations (LC) of 50 and 90% were 190.76 and 464.74 ppm, respectively. After 48 hours of exposure, the extracts using methanol, ethyl acetate, and hexane at their highest concentrations (500 ppm) caused larval mortality of 100, 73.33, and 66.67%, respectively. These extracts also promoted changes in the external morphology of the larvae, such as damage to the anal papillae, darkening of the body, and reduction in the number of bristles. The methanolic extract showed greater expressivity for morphological changes. The latex of *H. drasticus* has larvicidal activity against third-stade larvae of *A. aegypti* and it is more significant when obtained through maceration in methanol. The methanolic extract of *H. drasticus* latex contains phenolic compounds with insecticidal activity against *A. aegypti* larvae.

Keywords: Biolarvicide; Arboviruses; Dengue; Phenolic compounds.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Ciclo biológico do <i>Aedes aegypti</i>	18
Figura 2	Fêmea do <i>Aedes aegypti</i>	21
Figura 3	<i>Himatanthus drasticus</i> (Mart.) Plumel (Apocynaceae).....	31
Figura 4	Localização da coleta de <i>Himatanthus drasticus</i> na comunidade Catolé, Moreilândia, Pernambuco, Brasil.....	38
Figura 5	Aspectos morfológicos das larvas de <i>Aedes aegypti</i> expostas à concentração de 500 ppm dos extratos do látex de <i>H. drasticus</i>	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Atividades biológicas e fitoquímica de <i>Himatanthus drasticus</i> em ordem cronológica crescente de publicação.....	34
Tabela 2	Mortalidade (%) das larvas de <i>Aedes aegypti</i> tratadas com diferentes concentrações dos extratos metanólico, acetato de etila e hexânico de <i>Himatanthus drasticus</i> após 24 h de exposição.....	44
Tabela 3	Mortalidade (%) das larvas de <i>Aedes aegypti</i> tratadas com diferentes concentrações dos extratos metanólico, acetato de etila e hexânico de <i>Himatanthus drasticus</i> após 48 h de exposição.....	44
Tabela 4	Análise de variância do efeito entre extratos, período de exposição e concentração.....	45
Tabela 5	Concentrações letais (CLs) dos extratos metanólico, acetato de etila e hexânico do látex de <i>Himatanhtus drasticus</i> sobre as larvas do <i>Aedes aegypti</i> após 24 e 48 h de exposição.....	46

LISTA DE SIGLAS

BOD - Demanda Bioquímica de Oxigênio

CCAB - Centro de Ciências Agrárias e da Biodiversidade

CCD - Cromatografia em Camada Delgada

CL₅₀ - Concentração Letal capaz de matar 50% das larvas

CL₉₀ - Concentração Letal capaz de matar 90% das larvas

CLAE - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

cm - Centímetro

CHIKV - Vírus Chikungunya

DDT - Diclorodifeniltricloroetano

DENV-1 – Vírus da Dengue Sorotipo 1

DENV-2 – Vírus da Dengue Sorotipo 2

DENV-3 – Vírus da Dengue Sorotipo 3

DENV-4 – Vírus da Dengue Sorotipo 4

DENV-5 – Vírus da Dengue Sorotipo 5

DMSO - Dimetilsulfóxido

ICMBIO - Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade

L1 - Primeiro ínstar da larva

L2 - Segundo ínstar da larva

L3 - Terceiro ínstar da larva

L4 - Quarto ínstar da larva

LPPN - Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais

mm - milímetro

mg - miligrama

mL - Mililitro

μL - Microlitro

Nc - Número de Indivíduos Vivos no Tratamento Controle

Nt - Número de Indivíduos Vivos Tratados

OMS - Organização Mundial de Saúde

pH - Potencial Hidrogeniônico

PPM - Partes Por Milhão

PNCD - Programa Nacional de Controle da Dengue

PRONAEDES - Programa Nacional de Apoio ao Combate às Doenças Transmitidas pelo
Aedes

UFCA - Universidade Federal do Cariri

URCA - Universidade Regional do Cariri

Zikv - Vírus Zika

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 AÇÃO ANTRÓPICA, DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL E SAÚDE.....	16
2.2 ASPECTOS BIOECOLÓGICOS DO <i>Aedes (Stegomyia) aegypti</i> (LINNAEUS, 1762).....	19
2.2.1 Ciclo de vida do <i>Aedes aegypti</i>	19
2.2.2 Características dos ovos de <i>Aedes aegypti</i>	20
2.2.3 Características das larvas de <i>Aedes aegypti</i>	20
2.2.4 Características das pupas de <i>Aedes aegypti</i>	20
2.2.5 Características do mosquito adulto de <i>Aedes aegypti</i>	21
2.2.6 Introdução e expansão do <i>Aedes aegypti</i> no Brasil frente a transmissão de arboviroses	21
2.3 DENGUE	23
2.4 ZIKA	24
2.5 CHIKUNGUNYA	25
2.6 CONTROLE VETORIAL	26
2.7 INSETICIDAS DE ORIGEM BOTÂNICA NO CONTROLE VETORIAL	28
2.8 ASPECTOS GERAIS DAS PLANTAS LATICÍFERAS	29
2.9 <i>Himatanthus drasticus</i> (MART.) PLUMEL (APOCYNACEAE)	31
2.9.1 Atividades biológicas e características fitoquímica de <i>Himatanthus drasticus</i>	33
3 JUSTIFICATIVA	37
4 OBJETIVOS	38
4.1 OBJETIVO GERAL	38
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
5 MATERIAL E MÉTODOS	39
5.1 COLETA DO MATERIAL BOTÂNICO.....	39
5.2 PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS	40
5.3 COLETA E CONTAGEM DOS OVOS.....	40
5.4 OBTENÇÃO DAS LARVAS DE <i>Aedes aegypti</i>	41
5.5 BIOATIVIDADE LARVICIDA.....	41
5.6 ANÁLISE MORFOLÓGICA DE LARVAS DE <i>Aedes aegypti</i>	42
5.7 CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA DO LÁTEX DE <i>Himatanthus drasticus</i>	42
5.7.1 Determinação de taninos	43
5.7.2 Determinação de antocianidinas e antocianinas	43
5.7.3 Determinação de leucoantocianidinas e catequinas	43

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43
6 RESULTADOS	45
6.1 TOXICIDADE DOS EXTRATOS DO LÁTEX DE <i>Himatanthus drasticus</i> SOBRE LARVAS DE <i>Aedes aegypti</i>	45
6.2 ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DAS LARVAS DO <i>Aedes aegypti</i> SUBMETIDAS AOS EXTRATOS DE <i>H. drasticus</i> APÓS 48 HORAS DE EXPOSIÇÃO	47
6.3 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO METANÓLICO DO LÁTEX DE <i>Himatanthus drasticus</i>	48
4. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÕES	53
REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

Aedes aegypti L. é um mosquito de grande importância em países tropicais, uma vez que é transmissor de arboviroses como a febre amarela urbana, a chikungunya, a zika e a dengue (CHANTAWEE; SOONWERA, 2018). A dengue apresenta maior impacto epidemiológico, com uma estimativa de 400 milhões de infecções por ano em todo o mundo, dos quais aproximadamente 100 milhões se manifestam clinicamente (EXCLER et al., 2021).

Nos países das Américas a urbanização não planejada, o crescimento populacional desordenado e a intensa migração humana aliados a um abastecimento de água precário e descarte inadequado de resíduos sólidos têm comprometido as ações para o controle do vetor. Esse conjunto de fatores aliado às condições climáticas características dos países tropicais levaram uma série de alterações no ambiente que favoreceram a proliferação do *A. aegypti* (GREGIANINI et al., 2017; SILVA et al., 2020).

As plantas usam substâncias de seu metabolismo secundário na sua defesa contra insetos. Esses compostos naturais são divididos em três grandes grupos: terpenos, compostos fenólicos e compostos nitrogenados os quais são armazenados em estruturas dos vegetais, como em tricomas glandulares, vacúolos, canais resiníferos e laticíferos (TAIZ et al., 2017). Os laticíferos são estruturas celulares especializadas na produção de um conteúdo citoplasmático chamado de látex. Esse fluido é exsudado por alguns grupos de vegetais quando estes sofrem algum dano mecânico em seus tecidos (KITAJIMA et al., 2018). De forma geral, o látex possui um aspecto leitoso e seu papel fisiológico está associado à defesa vegetal contra herbívoros, incluindo insetos, bem como, contra o ataque por microrganismos (RAMOS et al., 2019).

A segunda maior família botânica em número de espécies laticíferas é a Apocynaceae (LEWINSOHN, 1991). Essa família é conhecida pela abundância de plantas ricas em compostos bioativos (RAPINI, 2012). Além disso, o látex de espécies pertencentes a esse táxon tem se mostrado como fonte promissora de material com atividade larvicida frente ao *A. aegypti*, a exemplo de *Calotropis procera* (Ait.) R.Br. (RAMOS et al., 2006), *Criptostegia grandiflora* R. Br e *Plumeria rubra* L., (RAMOS et al., 2009), *Plumeria rubra* L. (PATIL et al., 2012b), *Pergularia daemia* (Forsk.) Chiov., (PATIL et al., 2012a) e *Tabernaemontana* sp. L. (AFFELDT et al., 2016).

Himatanthus drasticus (Mart.) Plumel (Apocynaceae) é uma espécie laticífera, de hábito arbóreo, presente em várias regiões brasileiras (ALMEIDA et al., 2019). No estado do Ceará é conhecida popularmente como janaguba, sendo encontrada frequentemente na

chapada do Araripe, extremo sul do estado. A espécie é bastante procurada pela população devido ao uso popular de seu látex na medicina popular para o tratamento de gastrite, hemorróidas, anemia, inflamações e até mesmo câncer (MORAIS et al., 2020). Cientificamente é comprovado que o látex tem atividade antibacteriana (NASCIMENTO et al., 2018), gastroprotetora (COLARES et al., 2008; LEITE et al., 2009) antiinflamatória (ALMEIDA et al., 2019) cicatrizante (SANTOS et al., 2017) e antitumoral (SANTOS et al., 2018).

Apesar da escassez de estudos relacionados à atividade larvicida do látex de *H. drasticus*, látex de espécies pertencentes ao gênero *Himatanthus* Willd. ex. Schult., incluindo *H. drasticus*, é relatado como sendo rico em triterpenos (LUCETTI et al., 2010), esteróides (LUZ et al., 2014), taninos condensados, catequinas, flavonas, flavonóis e flavononas (NASCIMENTO et al., 2018). Esses metabólitos secundários são produzidos através do mecanismo de defesa dos vegetais, atuando principalmente contra a herbivoria provocada por insetos (SILVA et al., 2017; TAIZ et al., 2017).

Durante décadas, o controle do *A. aegypti* no Brasil tem sido feito por meio da aplicação dos inseticidas sintéticos (OLIVEIRA et al., 2017). No entanto, o uso contínuo e em doses cada vez mais altas têm gerado problemas como a poluição ambiental, o risco de toxicidade para organismos não-alvos, como p. ex., os humanos, além da seleção de cepas de vetores resistentes a esses produtos (FERNANDES et al., 2019). Tal fato tem despertado o interesse de vários países por pesquisas que busquem alternativas para o controle desse vetor, inclusive com a utilização de compostos bioativos de origem vegetal, visto que estas substâncias não estão associadas aos problemas supracitados (PERUMALSAMY et al., 2015).

Esses registros evidenciam a importância da busca por alternativas mais sustentáveis para o controle desse vetor, que além de eficientes, apresentem maior especificidade e não causem danos ao meio ambiente, aos seres humanos e as espécies não alvos. Diante disso, a prospecção de substâncias naturais é de grande importância para o controle deste mosquito e, consequentemente, das doenças por ele transmitidas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 AÇÃO ANTRÓPICA, DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL E SAÚDE

Desde que o ser humano descobriu suas habilidades e criou os primeiros instrumentos, o ambiente natural tem sido alvo de contínuos ataques. Isso não significa que o homem pré-histórico não influenciava o meio, mas que essa influência era mínima, tendo em vista a reduzida atividade desempenhada naquele tempo. Sabe-se que nessa época a sua preocupação era restrita à sua sobrevivência a partir daquilo que conseguia obter naturalmente das florestas, além de serem desprovidos de conhecimentos e meios avançados para exploração dos recursos naturais (RODRIGUES, 2009).

Com o passar do tempo, o homem desenvolveu novas habilidades, aprimorou suas ferramentas e começou a cultivar parte de seus alimentos, utilizando-se de recursos da natureza como fonte fornecedora. A partir de então, o ser humano passou a intervir no planeta com mais intensidade, submetendo a natureza às suas necessidades, alterando as características originais e promovendo uma degradação que se tornou cada vez mais crescente até os dias atuais (RODRIGUES, 2009).

O capitalismo levou o homem a se apropriar da natureza na busca humana e social do “desenvolvimento” alicerçado pela ideologia do progresso, sendo neste contexto o termo desenvolvimento tratado de forma equivocada como sinônimo de crescimento econômico (JACOBI, 2005; VEIGA, 2008; CAMPOS et al., 2018b). Dessa forma, a exploração desenfreada dos recursos naturais para alimentar um crescimento econômico sem limites, teve como consequência a rápida degradação do meio ambiente, levando à crise socioambiental. Essa exploração acelerada ultrapassa a capacidade de suporte dos ecossistemas, impedindo sua regeneração e, conseqüentemente, o desenvolvimento do potencial ambiental de cada ecossistema para um desenvolvimento sustentável (SILVA, 2006).

Apesar de as alterações antrópicas na natureza não serem recentes, a discussão sobre a questão ambiental somente teve início na década de 1970 (POTT; ESTRELA, 2017). Temas como alterações climáticas, aquecimento global, crise hídrica, desmatamento, migração humana e outros problemas dessa natureza levaram pesquisadores a se dedicarem cientificamente à questão ambiental (CAMPOS et al., 2018b).

A primeira grande discussão sobre desenvolvimento sustentável ocorreu na conferência sobre Desenvolvimento Humano e Meio Ambiente realizada no ano de 1972, em Estocolmo, em que foi destacada a intrínseca relação entre desenvolvimento econômico e

conservação dos recursos naturais, onde se percebeu uma necessidade de reaprender a viver com o planeta. Em 1987, o documento “O nosso futuro comum” tratava do desenvolvimento sustentável na perspectiva de serem alterados os padrões de produção e de consumo (POTT; ESTRELA, 2017).

Desde então, outras conferências foram realizadas, a exemplo da Conferência das Nações Unidas sobre Meio Ambiente e o Desenvolvimento (CNUMAD) que aconteceu no Rio de Janeiro em 1992; o Protocolo de Kyoto, tratado que resultou de uma Conferência da Convenção das Nações Unidas sobre Mudanças Climáticas, realizada em Quioto (Japão), em 1994 e a Conferência das Nações Unidas sobre Desenvolvimento Sustentável (CNUDS), conhecida por Rio + 20, que ocorreu em 2012, porém, muitos problemas e impasses ainda persistiram (CAMPOS, et al., 2018b).

Em termos gerais, o termo desenvolvimento sustentável insere três componentes principais da existência humana: dimensão econômica, ambiental e social. Nesse contexto, o objetivo central do desenvolvimento sustentável busca a satisfação das necessidades humanas não somente para a geração atual, mas para que as gerações futuras também tenham condições para satisfazer suas próprias necessidades. Essa definição aponta para uma tarefa complexa que exige ampla colaboração coordenada entre os diversos setores da sociedade (ACOSTA, 2016).

O conceito de desenvolvimento sustentável é o resultado da conscientização da intrínseca relação entre degradação ambiental crescente, questões socioeconômicas relacionadas à pobreza, desigualdade e preocupações com um futuro saudável para a humanidade (HOPWOOD, MELLOR, O'BRIEN, 2005).

É perceptível que a preocupação com um problema de sustentabilidade não dissocia os sistemas ecológicos dos sociais, de maneira oposta, integra-os e por estarem inter-relacionados, exigem soluções integradas. Isso é esclarecido no plano de ação da agenda 2030, onde são propostos os 17 Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS) e suas 169 metas, integradas, indivisíveis e equilibradas em três dimensões: questões ambiental, econômica e social (DJONÚ et al., 2018).

A saúde, objetivo 3 na agenda 2030, revela sua importância e sua inter-relação com as problemáticas da falta de saneamento básico (objetivo 6) e cidades e comunidades sustentáveis (objetivo 11). Contribuinte para o crescimento econômico da sociedade, a saúde é um indicador do progresso das nações no alcance ao desenvolvimento sustentável, uma vez que sua promoção em todas as idades insere benefícios que pode se difundir através das gerações (DJONÚ et al., 2018). Portanto, as consequências trazidas pela degradação do meio

ambiente têm merecido atenção e muitos estudos, especialmente nos desdobramentos para o setor social, sobretudo, para a área da saúde (CAMPOS et al., 2018b).

Pesquisadores da área de saúde têm apontado as consequências das mudanças ambientais nas condições de vida da população, especialmente em países pobres e em desenvolvimento. Neste sentido, estudiosos do tema afirmam que a saúde é determinada por fatores genéticos, biológicos e psicossociais, sendo resultado da interação entre o desenvolvimento social e o meio ambiente e está relacionada ao modo de viver das pessoas e a sua relação com o ambiente em que vivem (ZOMBINI; PELICIONI, 2014).

As situações de risco ambiental e de saúde são decorrentes de relações insustentáveis do homem com o meio que lhe dá as condições materiais para seu desenvolvimento, assim, o meio ambiente deve ser compreendido como condição intrínseca ao campo da saúde, ou seja, faz parte do todo que se realiza a vida humana e do qual não pode ser separado (ASSUNÇÃO FILHO et al., 2010).

É perceptível que as alterações ambientais causadas pelo homem provocaram desequilíbrio dos ecossistemas e, como consequência, trouxeram sérios danos à saúde (MCMICHAEL et al., 2008). Um dos problemas que tem se tornado importante para a saúde pública em todo o mundo nas últimas décadas é a proliferação de organismos vetores e reservatórios de patógenos em ambientes antropizados (ALHO, 2012).

O processo de expansão urbana desenfreada e a exploração dos recursos naturais sem limites trouxe como consequência a diminuição das florestas e a aproximação de vetores ao ser humano, criando condições ideais para o surgimento de doenças infecciosas de origem viral e por outros microrganismos que passaram da forma selvática para formas urbanas, levando o ser humano a fazer parte da cadeia de transmissão de várias doenças que acometem a população atualmente (SANTOS, 2009).

Estudos recentes revelaram o efeito da perda de biodiversidade na modulação, dispersão e dinâmica na transmissão de patógenos, sobretudo nas doenças transmitidas por artrópodes (KEESING; HOLT; OESTFELD, 2006; XAVIER et al., 2012; POULIN; FORBERS, 2012; STEPHENS et al., 2016).

O risco de contrair doenças transmitidas por estes agentes, além de está estreitamente relacionado com a dinâmica ambiental dos ecossistemas, como temperatura, umidade relativa do ar, vegetação e uso do solo, também está ligado aos fatores socioeconômicos como coleta deficiente de lixo, condições precárias de saneamento básico, ausência de rede de água potável, baixas condições de renda e aqueles fatores relacionados ao vetor, como a

proximidade das habitações, o fluxo populacional e o aumento das viagens intercontinentais (BARCELLOS et al., 2009).

Dentre as doenças de transmissão vetorial podemos citar a dengue, zika e chikungunya, principais arboviroses da atualidade transmitidas ao homem por mosquitos do gênero *Aedes*, sendo o *A. aegypti* o principal vetor destas doenças no Brasil (CATÃO, 2012).

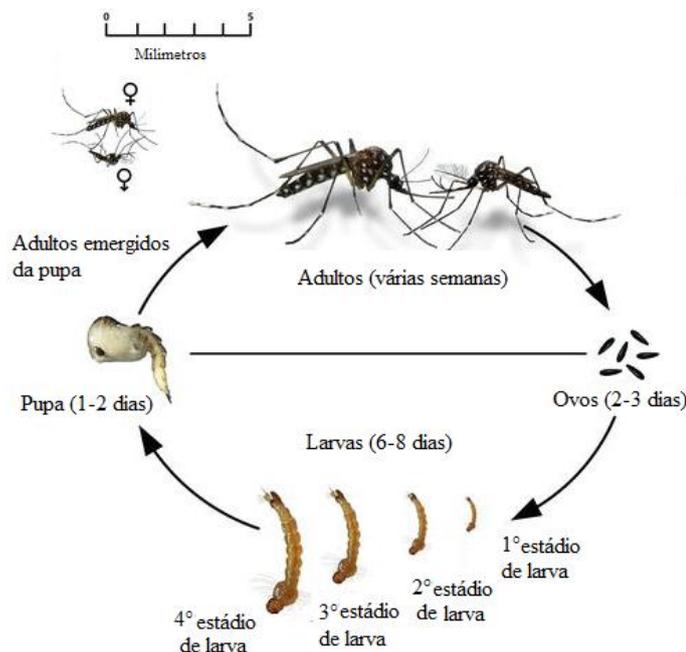
2.2 ASPECTOS BIOECOLÓGICOS DO *Aedes (Stegomyia) aegypti* (LINNAEUS, 1762)

O *A. aegypti* pertence ao Filo Arthropoda, Subfilo Hexapoda, Classe Insecta, Ordem Diptera, Subordem Nematocera, Família Culicidae, Subfamília Culicinae, Tribo Aedini, Gênero *Aedes* e Subgênero *Stegomyia* (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; FUNASA, 2001).

2.2.1 Ciclo de vida do *Aedes aegypti*

O ciclo de vida do *A. aegypti* (Figura 1) é caracterizado por metamorfose completa (holometabolismo), o qual, de acordo com as condições climáticas, disponibilidade de alimentos e quantidade de larvas por criadouro, pode se completar no período de 8 a 12 dias. Seu desenvolvimento compreende quatro estádios: ovo, larva, pupa e adultos, sendo a fase larval dividida em quatro estádios (L1, L2, L3 e L4) (OLIVEIRA; CALEFFE; CONTE, 2017; LOWE et al., 2021).

Figura 1: Ciclo biológico do *Aedes aegypti*.



Fonte: Adaptada de Souza et al. (2021). Disponível em:
<https://api.intechopen.com/media/chapter/75244/media/F1.png>

2.2.2 Características dos ovos de *Aedes aegypti*

Os ovos do *A. aegypti* tem formato fusiforme, com aproximadamente 1 mm de comprimento e apresentam uma grande capacidade de resistir à dessecação, podendo manter-se viáveis por um período de até 450 dias fora da água. A postura dos ovos é feita nas paredes dos recipientes, depositados de forma individual imediatamente acima da superfície da água. No momento da postura são de coloração branca, adquirindo coloração negra e brilhante após alguns minutos devido ao contato com o oxigênio (FUNASA, 2001; TAUILL, 2002; MARQUES et al., 2013). O número de ovos está diretamente relacionado com a quantidade de sangue ingerido, onde cerca de 3,5 mg é o suficiente para o desenvolvimento ovariano. Neste contexto, uma fêmea produz em média 120 ovos por postura. Sob condições ideais, de temperatura e umidade o embrião está apto para eclodir entre 4 e 7 dias (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

2.2.3 Características das larvas de *Aedes aegypti*

O estágio larval é uma fase de intensa atividade de alimentação e crescimento, alimentando-se de substâncias orgânicas presentes na água e alguns tipos de algas, sendo a filtração a forma mais comum de alimentação. Sob condições favoráveis de temperatura (25 a 29°C), pH neutro e alimentos suficientes, a duração desta fase se dá por volta de 5 a 7 dias (FUNASA, 2001).

Morfologicamente a larva tem corpo alongado, vermiforme e dividido em cabeça, tórax e abdômen, sendo o último dividido em 8 segmentos. No oitavo segmento estão presentes quatro brânquias de formato lobular e o sifão respiratório que lhe permite respirar na superfície da água. Sua movimentação se dá em forma de serpente, como um “S”. É sensível a movimentos bruscos na água e apresentam fotofobia, deslocando-se para o fundo do recipiente quando estes estímulos lhes são aplicados (ANJOLETTE; MACORIS, 2016).

2.2.4 Características das pupas de *Aedes aegypti*

A fase de pupa do ciclo de vida representa a transição entre o meio aquático para o terrestre, tendo duração de um a dois dias. Nesse estágio os insetos não se alimentam e possuem movimentação limitada, no entanto, quando estimulada move-se com bastante agilidade. As pupas possuem cabeça e cefalotórax unidos o que dá à pupa aparência de vírgula. O final da fase pupal é caracterizada pelo aparecimento de asas, probóscide e pernas, aspectos próprios dos mosquitos adultos (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994; BRASIL, 2001).

2.2.5 Características do mosquito adulto de *Aedes aegypti*

O adulto que emerge da pupa tem coloração marrom médio, apresentando faixas brancas pelo corpo. No dorso (mesonoto) está presente um desenho que se assemelha à uma lira, podendo ser percebido mesmo a olho nu, o que facilita a identificação do mosquito. O abdômen possui manchas brancas e as pernas apresentam anéis também brancos, contrastando com sua cor escura (REY, 2010). O macho se diferencia da fêmea por apresentar um par de antenas aristadas plumosas e palpos longos, enquanto as fêmeas possuem palpos curtos, antenas aristadas nuas e genitália menos complexa que os machos (ANJOLETTE; MACORIS, 2016).

2.2.6 Introdução e expansão do *Aedes aegypti* no Brasil frente a transmissão de arboviroses

O *A. aegypti* é um mosquito domesticado, antropofílico, com atividade diurna e realiza sua oviposição principalmente em reservatórios artificiais de água, incluindo vasos de plantas, pneus descartados, tanques, dentre outros, porém, podem também realizar a postura em reservatórios naturais como em bambus, bromélias ou folhas caídas no solo (CANDIDO; BESERRA, 2015; OLIVEIRA; CALEFFE; CONTE, 2017).

Machos e fêmeas adultos alimentam-se de substâncias açucaradas de origem vegetal, entretanto, as fêmeas necessitam realizar a hematofagia, para maturação dos ovários e consequente formação dos ovos (REIS et al., 2018; ANJOLETTE; MACORIS, 2016). Um único acasalamento garante a fecundidade para todos os ovos que a fêmea venha produzir ao longo de sua vida, sendo os espermatozoides armazenados numa estrutura chamada de espermateca (REY, 2010).

Ao realizar o repasto sanguíneo (Figura 2) em um ser humano virêmico, o mosquito pode adquirir o vírus e permanecer infectado por toda sua vida, tornando-se apto a transmitir

o vírus depois de 8 a 12 dias de replicação em suas glândulas salivares, processo conhecido como período de incubação extrínseco (LOWE et al., 2021). Entretanto, a transmissão pode ocorrer tanto de forma mecânica, se o repasto for interrompido e o mosquito, imediatamente, se alimentar em outro hospedeiro susceptível próximo, quanto pela transmissão vertical transovariana, neste caso, a fêmea transmite o vírus diretamente para a sua progênie através dos ovos, onde parte dos seus descendentes já nascem infectados (MÉNDEZ et al., 2006).

Figura 2: Fêmea do *Aedes aegypti*.



Fonte: <https://www.cdc.gov/museum/images/gathany-300px.jpg>

O *A. aegypti* foi importado da África para a América e acredita-se que este inseto tenha se espalhado para os demais continentes através da migração humana, permanecendo em locais onde as ações antrópicas favoreceram sua proliferação. É um mosquito cosmopolita, ocorrendo principalmente em regiões tropicais e subtropicais. Foi disseminado passivamente pelo ser humano, fato que tornou sua distribuição geográfica descontínua, sendo, portanto, encontrado com mais frequência em locais para onde o homem o levou em embarcações, trens, automóveis, aviões etc., e onde o mosquito encontrou condições que favoreceram sua multiplicação (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

A introdução do *A. aegypti* no Brasil ocorreu no período colonial, possivelmente na época do tráfico de escravos. Em 1955, dada sua importância na transmissão da febre amarela urbana, o mosquito foi erradicado do país. No entanto, em países circunvizinhos como, por exemplo, as Guianas, Venezuela, Estados Unidos, Cuba e outros países Centro-Americanos, não o erradicaram, fato que permitiu que o Brasil sofresse uma nova invasão pelo mosquito em 1967 no Pará, mais tarde, em 1977, no Rio de Janeiro e em Roraima no ano de 1980

(CONSOLI; OLIVEIRA, 1994). A partir de então, este vetor está presente em todos os estados brasileiros (LOWE et al., 2018).

A adaptação e expansão do *A. aegypti* pelo território brasileiro é explicada por vários fatores, como o crescimento urbano, o aumento dos transportes de cargas e pessoas, problemas relacionados ao abastecimento de água, o manejo precário dos resíduos sólidos, especialmente pela presença de pneus, latas, garrafas, plásticos, dentre outros recipientes que são descartados de forma inadequada pelo ser humano, permitindo o acúmulo de pequenas quantidades de água oriunda da chuva, criando assim, possíveis focos para a sua proliferação (NOWAK; RAGONHA, 2018). Além disso, o clima tropical predominante no país é favorável ao vetor (ALMEIDA; COTA; RODRIGUES, 2020).

2.3 DENGUE

A dengue é uma doença reemergente, com rápida expansão em países tropicais e subtropicais (CAMPOS et al., 2018a). Em todo o mundo é estimado que ocorram cerca de 400 milhões de infecções e aproximadamente 22.000 mortes anualmente (EXCLER et al., 2021). Caracteriza-se como uma doença aguda, infecciosa, não contagiosa e sistêmica, causada por um arbovírus pertencente ao gênero *Flavivirus*, família *Flaviviridae*, com quatro sorotipos amplamente conhecidos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV- 4. Além desses, no ano de 2007 um novo sorotipo denominado DENV- 5 foi identificado em uma epidemia ocorrida na Malásia (MUSTAFA et al., 2015; ARAÚJO et al., 2017). A transmissão desses arbovírus se dá pela picada de fêmeas infectadas das espécies *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) e *A. aegypti*, sendo este último considerado o principal vetor nas Américas (STAUFET et al., 2018).

A infecção por determinado sorotipo viral confere imunidade duradoura para tal, entretanto, o indivíduo continua suscetível para os demais. Infecções por diferentes sorotipos podem aumentar o risco para desenvolvimento da dengue grave, sobretudo em pessoas que residem em áreas endêmicas, uma vez que estão mais susceptíveis a sofrerem infecções sucessivas ao longo da vida (GUZMAN; HARRIS, 2015). Entretanto, a severidade clínica pode também estar relacionada a outros fatores como o subtipo viral infectante e aspectos individuais do paciente, a exemplos de idade, etnia e presença de comorbidades (MACIEL; SIQUEIRA JÚNIOR; MARTELLI, 2008; GUZMAN; KOURI, 2008).

A infecção pelos diferentes sorotipos pode apresentar um amplo espectro de manifestações clínicas, que variam desde formas assintomáticas aos quadros de dengue com

sinais de alarme e dengue grave, esta última, apesar de representar uma pequena porção dos casos, possui maior relevância clínica, incluindo hemorragias e alterações neurológicas, que em alguns casos, pode evoluir para óbito. Diante da gama de sintomas provocados pela infecção por vírus da dengue, o diagnóstico laboratorial se torna essencial para o manejo adequado do paciente (MULLER; DEPELSENAIRE; YONG, 2017; WILDER-SMITH et al., 2019).

A partir de janeiro de 2014, uma nova classificação para os casos de dengue adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) foi implantada no Brasil. Nesta atualização, as formas clínicas admitidas são: *i*) dengue ou dengue sem sinais de alarme (o indivíduo acometido apresenta febre alta, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, petéquias, entre outros); *ii*) dengue com sinais de alarme (caracteriza-se pelo agravamento dos sintomas anteriores e ocorrência de processo hemorrágico, sobretudo nas mucosas) e *iii*) dengue grave (forma mais grave da doença, na qual o indivíduo entra em estado de choque, podendo algumas vezes, evoluir para óbito) (BRASIL, 2016).

A elevada ocorrência de dengue nos últimos anos no país revela o grande potencial epidêmico que a doença possui, tendo em vista que mesmo após introdução e disseminação dos vírus da zika e chikungunya, a dengue continua se destacando entre estas, permanecendo entre as grandes preocupações de saúde pública, acometendo todas as regiões do Brasil (OLIVEIRA; ARAÚJO; CAVALCANTI, 2018).

2.4 ZIKA

Também pertencente à família Flaviviridae e ao gênero Flavivirus, o vírus Zika (ZIKV) foi isolado pela primeira vez no ano de 1947, na floresta Zika, em Uguanda, durante um estudo sobre febre amarela de uma espécie de macaco (*Macaca mulata*) (Zimmermann, 1978). Em 1948, também foi isolado do mosquito africano *Aedes africanus* (Theobald, 1901) na mesma floresta (HAYES, 2009). Em seres humanos o vírus ZIKV foi descoberto no ano de 1954, depois de um surto de icterícia na Nigéria (SONG et al., 2017).

Durante quase meio século, o vírus ficou confinado na Ásia e África, no entanto, em 2007 surgiu pela primeira vez fora desses continentes em forma de um grande surto na ilha do Yap, Micronesia. Posteriormente, a disseminação do vírus estendeu-se até a Polinésia Francesa e outras ilhas do Pacífico entre 2013 e 2014, alcançando em seguida as Américas (PAIXÃO et al., 2016; KINDHAUSER et al., 2016).

No Brasil, apesar de estudos filogenéticos apontarem para uma introdução do vírus já em 2013, o primeiro caso confirmado no país foi relatado em 2015, na região Nordeste, especificamente no município de Camaçari, no estado da Bahia (CAMPOS; BANDEIRA; SARDI, 2015; LOWE et al., 2018). Em 2016, um ano depois da confirmação laboratorial no país, o ZIKV já tinha se disseminado para 21 estados brasileiros: Alagoas, Amazonas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte, Rio de Janeiro, Rondônia, Roraima, São Paulo e Tocantins (LIMA-CAMARA, 2016). Atualmente o ZIKV encontra-se disseminado em todos os estados da federação (CUNHA et al., 2020).

O zika vírus é transmitido aos seres humanos pela picada das fêmeas de *A. aegypti* e *A. albopictus* infectadas pelo vírus (BOYER et al., 2018). A maioria dos infectados pelo vírus são assintomáticos ou desenvolvem apenas sintomas leves da doença, como febre, cefaleia, mialgia, erupção cutânea, dores nas articulações e conjuntivite (NDEFFO-MBAH; PARPIA; GALVANI, 2016).

Apesar de a doença ser muitas vezes autolimitada, a infecção pelo vírus tem sido associada ao desenvolvimento de doenças congênitas, incluindo a microcefalia e doenças neurológicas como a síndrome de Guillain-Barré (CAO-LORMEAU et al., 2016).

2.5 CHIKUNGUNYA

Uma outra arbovirose com crescente incidência é a chikungunya. O nome “chikungunya” significa, em língua Makonde, “aquele que é contorcido” fazendo referência ao fato de os pacientes apresentarem aparência encurvada devido à artralgia intensa que caracteriza a doença (TAUIL, 2014). Foi descrita pela primeira vez em 1952, durante um surto na Tanzânia. Há registros da doença em mais de 60 países da Ásia, África, Europa e Américas, com registros de 1.379,788 casos suspeitos nas ilhas do Caribe, países da América Latina e Estados Unidos, causando 191 mortes da doença nos primeiros meses de 2015 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

A doença é causada por um vírus da família *Togaviridae*, gênero *Alphavirus*, transmitida pela picada de fêmeas dos mosquitos *A. aegypti* e *A. albopictus* infectadas pelo CHIKV (RALAPANAWA; KULARATNE, 2020). As principais manifestações clínicas da doença na fase aguda é uma febre alta acompanhada de artralgias e erupção cutânea. Após a fase aguda alguns pacientes podem apresentar persistência das artralgias por semanas ou até anos, caracterizando a fase crônica da doença (TORII et al., 2020).

Os primeiros casos de chikungunya no Brasil foram registrados em setembro de 2014, na região Norte, cidade de Oiapoque (Amapá), onde, a partir de então, até o ano de 2015 tinha atingido o Distrito Federal e os estados da Bahia, Mato Grosso do Sul, Roraima e Goiás (HONÓRIO, 2015). Desde então, em um curto período a doença se disseminou por todos os estados brasileiros (SILVA et al., 2018).

2.6 CONTROLE VETORIAL

De um modo geral, em relação à prevenção de arboviroses transmitidas pelo mosquito *A. aegypti*, o Brasil conta desde o ano de 2002 com o Programa Nacional do Controle de dengue (PNCD), cujo objetivo principal é o combate ao vetor tanto pela população quanto por profissionais, e desde 2016, com o Programa Nacional de Apoio ao Combate às Doenças Transmitidas pelo Aedes (PRONAEDES) que tem como finalidade, o financiamento de projetos para o controle de doenças transmitidas por esse vetor, ambos apoiados pelo governo. Entretanto, é notória a baixa efetividade dos programas na redução da população do vetor a níveis que interrompa a propagação das arboviroses transmitidas por ele, tendo em vista a permanência de altos índices de tais doenças no país (ARAÚJO et al., 2015; ANDRADE et al., 2016).

O controle do mosquito é baseado em ações integradas como manejo ambiental que vise a destruição de potenciais criadouros do vetor, melhoria da qualidade do saneamento básico, coleta efetiva dos resíduos sólidos, conscientização da população sobre cuidados com a infestação domiciliar e controle químico, porém, cada uma dessas intervenções é acompanhada de desafios para sua execução (GENTZ et al., 2009).

As medidas atuais de controle do *A. aegypti* no Brasil têm se mostrado pouco eficientes, tendo em vista os problemas relacionados à infraestrutura deficiente dos centros urbanos, sendo esses os principais desafios à implementação dos programas tradicionais de controle do vetor (TIMERMAN; NUNES; LUZ, 2012).

Dentre as medidas supracitadas, a utilização de inseticidas químicos continua sendo a forma de controle mais utilizada, porém, além das implicações para a saúde e meio ambiente, esses produtos têm potencial de exercer pressão seletiva e, conseqüentemente, aumentar a população de mosquitos resistentes (CHAREONVIRIYAPHAP et al., 2013; GARCIA et al., 2020).

O principal inseticida químico utilizado a partir da Segunda Guerra Mundial para controle de insetos foi o Dicloro Difênil Tricloroetano (DDT). Apesar de apresentar boa

eficiência e baixo custo, sua utilização desenfreada trouxe inúmeras consequências para a época, como por exemplo, a resistência dos insetos a tal produto, poluição ambiental e bioacumulação ao longo da cadeia alimentar. Por causa desses efeitos, em 1998 o uso deste inseticida foi proibido em campanhas de saúde no Brasil (VAN DEN BERG, 2009).

Devido aos problemas supracitados relacionados ao controle do *A. aegypti*, o PNCD vem ao longo do tempo fazendo substituições de produtos utilizados no combate ao vetor. Os primeiros inseticidas químicos a substituir os DDTs foram os organofosforados (malation e fenitrotona) (MACORIS et al., 1999). Posteriormente, os piretróides (cipermetrina e deltametrina) passaram a ser utilizados como substitutos dos organofosforados, por apresentarem alta eficiência contra mosquitos adultos, sendo necessárias menores quantidades de princípio ativo (ZARA et al., 2016).

A partir de 2019, um novo inseticida aprovado pela OMS começou a ser utilizado no Brasil contra o *A. aegypti* em substituição ao malation. Trata-se de um adulticida com nome comercial Cielo®, do grupo dos neonicotinóides + piretróides, contendo em sua composição imidacloprida + praletrina. É necessário, portanto, cuidado em seu uso, uma vez que a indicação é somente em situações de emergência, quando o controle preventivo não for suficiente. Vale ressaltar que esse adulticida, assim como os demais que já vinham sendo utilizados, possui eficiência limitada, considerando os hábitos de vida do inseto, a exemplo da preferência por ambientes intradomiciliares, sendo que somente os insetos adultos que estiverem em vôo no momento da pulverização serão atingidos (BRASIL, 2020).

No que diz respeito ao controle larval com larvicidas sintéticos, na literatura existe uma série de estudos realizados em várias regiões do Brasil que têm relatado baixa eficiência do uso do temefós, principal larvicida químico utilizado no controle do *A. aegypti* desde a década de 1980 até meados de 2014. Tais estudos apontam para o desenvolvimento de resistência em populações de *A. aegypti* tratadas com esse produto (LIMA et al., 2006; BELLINATO; MARTINS; VALLE, 2012; MACIEL-DE-FREITAS et al., 2014; CHEDIK et al., 2016; VALLE et al., 2019; SANTOS et al., 2020).

A resistência do *A. aegypti* ao temefós fez com que o ministério da saúde do Brasil recomendasse a substituição por produtos alternativos. A partir de 2014, um outro larvicida sintético de nome comercial SumiLarv®, que tem como princípio ativo um regulador de crescimento, o piriproxifeno, que passou a ser utilizado para o controle do vetor no Brasil, sendo aplicado em forma de grânulos em reservatórios de água (BRASIL, 2017). Atualmente o ministério da saúde recomenda o uso do larvicida NatularTM que tem como princípio ativo o espinosade, em substituição aos larvicidas à base de piriproxifeno, atendendo as

recomendações de manejo para prevenir a resistência a inseticidas (BRASIL, 2021). No entanto, sabe-se que o controle do vetor por meio de inseticidas sintéticos não é uma estratégia sustentável, visto que a longo prazo pode trazer consequências irreparáveis (LIMA NETO et al., 2016).

Diante dos problemas ambientais e à saúde humana provocados pela utilização indiscriminada dos inseticidas químicos, bem como por episódios de resistência de populações de *A. aegypti*, medidas alternativas sustentáveis para o controle do mosquito têm sido amplamente discutidas, incluindo a utilização de bioinseticidas de origem botânica.

2.7 INSETICIDAS DE ORIGEM BOTÂNICA NO CONTROLE VETORIAL

O emprego de produtos de origem vegetal para o controle de insetos não é uma técnica nova. Há relatos de que estratégias semelhantes já eram utilizadas há pelo menos 4.000 anos na Índia, enquanto na China e no Egito os povos utilizavam inseticidas botânicos para controlar pragas que infestavam grãos armazenados há cerca de 3.200 anos (OLIVEIRA et al., 2014).

Os inseticidas vegetais podem atuar contra os insetos de várias formas, dentre elas está a repelência, impedimento da alimentação, inibição da oviposição, retardamento de crescimento, esterilização de adultos, alterações morfológicas e mortalidade de adultos e de imaturos (DIETRICH et al., 2011; HIKAL; BAESHEN; SAID-AL AHL, 2017).

O interesse em estudos com inseticidas de origem botânica se dá pela necessidade de se buscar novas alternativas mais sustentáveis para o controle de insetos, que diminuam os efeitos danosos ao ambiente, à saúde humana, a espécies não-alvo e que não induza resistência, fatores observados no uso de inseticidas sintéticos. Esse último aspecto está relacionado ao fato que os inseticidas botânicos apresentam uma maior amplitude de moléculas que são tóxicas para insetos, diminuindo a probabilidade do desenvolvimento de resistência, visto que nestes compostos, geralmente estão presentes mais de um princípio ativo (GALLO et al., 2002).

Uma outra vantagem da utilização de inseticidas de origem vegetal é que esses demandam menor custo na sua produção em relação aos inseticidas sintéticos, fato que reforça o interesse pela busca de tais produtos (VENDRAMIM; CASTIGLIONI, 2000).

A pesquisa de produtos de origem botânica contra mosquitos vetores de doenças ao homem tem sido de grande importância na saúde pública em países industrializados, inclusive, no Brasil. O país possui uma rica biodiversidade vegetal, com cerca de 56 mil

espécies, o que corresponde a aproximadamente 22% do total de plantas do mundo, apresentando grande potencial como fonte de compostos vegetais biologicamente ativos. Diante disso, este tipo de estudo vem se desenvolvendo largamente no país (MACIEL et al., 2010).

A maioria dos estudos existentes a partir de produtos naturais oriundos de plantas que revelaram atividade larvicida contra o *A. aegypti* foram realizados com extratos e óleos essenciais (GARCEZ et al., 2013), sendo ainda muito escasso o conhecimento de tal atividade a partir de outros produtos bioativos, a exemplo do látex vegetal. Entretanto, nas últimas décadas, pesquisas sobre a atividade larvicida contra esse mosquito foram constatadas para o látex de *Calotropis procera* (Ait.) R.Br., (RAMOS et al., 2006; RAMOS et al., 2009), *Criptostegia grandiflora* R. Br., *Plumeria rubra* L., *Euphorbia tirucalli* L., (RAMOS et al., 2009); *Pergula daemia* (Forsk.) Chiov. (PATIL et al., 2012a); *Euphorbia milii* DesMoul., *Euphorbia hirta* L., *Ficus racemosa* L., *Jatropha curcas* L., (BORASE et al., 2014), *Euphorbia pulcherrima* Willd. Ex Klotzsch., *Tabernaemontana* sp. L., (AFFELDT et al., 2016) e *Euphorbia antiquorum* L. (VIMAL; DAS, 2014; RAJKUBERAN et al., 2017), revelando assim a importância desta linha de estudo.

2.8 ASPECTOS GERAIS DAS PLANTAS LATICÍFERAS

Ao longo do seu ciclo de vida, as plantas mantêm relações com uma série de fatores bióticos e abióticos que podem afetar de forma positiva ou negativa o seu desenvolvimento. Sendo organismos sésseis, não possuem habilidade para fugir ou escapar quando são atacadas, assim, desenvolveram sofisticados mecanismos de defesa a fim de reduzir os impactos da herbivoria ou invasões por fitopatógenos, bem como, quando são submetidas às condições ambientais desfavoráveis (MITHOFER; BOLAND, 2012). Alguns tipos de defesa dos vegetais incluem a presença de estruturas anatômicas como os tricomas, os espinhos (DEUNER et al., 2015) e a cutícula (STANGARLIN et al., 2011). Por outro lado, existe a defesa química, baseada na produção de substâncias oriundas do metabolismo secundário, a exemplo das que estão presentes no látex (KITAJIMA et al., 2018).

O látex vegetal possui em sua composição uma mistura complexa e bastante diversificada, podendo conter proteínas e açúcares, bem como, metabólitos secundários tóxicos ou repelentes (TAIZ et al., 2017). Dentre as substâncias relacionadas à defesa dos vegetais encontradas no látex estão os alcalóides, terpenos, taninos, esteróis, além de uma grande variação de enzimas como as proteases, quitinases e glucosidases (KONNO, 2011).

Apesar de o látex desempenhar uma função em comum de defesa entre os organismos que o produzem, seus constituintes químicos são bastante variados entre as espécies (KITAJIMA et al., 2012).

O látex foi encontrado em 12.500 espécies de plantas, pertencentes à 22 famílias, incluindo monocotiledôneas e dicotiledôneas, no entanto, há uma estimativa de que este fluido esteja presente em pelo menos 20.000 espécies de 40 famílias, o que corresponde a aproximadamente 10% das angiospermas conhecidas (KITAJIMA et al., 2018; AGRAWAL; HASTINGS, 2019). As famílias com maior número de espécies lactíferas são Euphorbiaceae, seguida por Apocynaceae (LEWINSOHN, 1991).

Apocynaceae encontra-se dividida em cinco subfamílias: Rauvolfioideae, Apocynoideae, Periplocoideae, Secamonoideae e Asclepiadoideae (RAPINI, 2012). Compreende aproximadamente 400 gêneros e cerca de 3.700 espécies, com distribuição predominantemente pantropical, porém, também possui representantes em regiões temperadas (VITAL; SOUZA; MANSANARES, 2017). No Brasil, estima-se uma catalogação de 95 gêneros e 850 espécies, distribuídas principalmente nas regiões Sudeste e Sul (SOUZA; LORENZI, 2008). Essa família abrange plantas com uma grande variação de hábitos como ervas, subarbustos, árvores e trepadeiras, apresentando como característica marcante a presença de látex (GIULIETTI et al., 2009).

O látex de espécies pertencente à Apocynaceae geralmente apresenta uma coloração branco leitosa, porém, também pode ser avermelhado ou amarelado. A composição química de espécies dessa família compreende hidrocarbonetos, poliisoprênicos (borracha), triterpenos, ácidos graxos, fitoesteróis, alcalóides, dentre outros. Devido à presença de moléculas como essas no látex, algumas espécies desta família botânica têm despertado grande interesse econômico e/ou medicinal (DEMARCO; KINOSHITA; CASTRO, 2006).

Himatanthus é um dos gêneros pertencente à Apocynaceae, com distribuição por regiões tropicais e subtropicais da América do Sul (FRANÇA et al., 2011). A última revisão para este gênero reconheceu nove espécies: *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson (sinonímia heterotípica de *H. sucuuba*), *Himatanthus attenuatus* (Benth.) Woodson, *Himatanthus bracteatus* (A. DC.) Woodson, *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel, *Himatanthus obovatus* (Mull Arg.) Woodson, *Himatanthus phagedaenicus* Woodson (Matr.), *Himatanthus semilunatus* Markgr, *Himatanthus tarapotensis* (Schum Ex Markgr) Plumel e *Himatanthus revolutus* (Huber) Spina & Kinoshita (Spruce) Woodson (SPINA; BITTRICH; KINOSHITA, 2013).

Esse gênero possui uma grande escassez de estudos relacionados ao seu potencial larvicida, entretanto, existem trabalhos que retratam em espécies deste gênero, a presença de metabólitos secundários que tem atividade inseticida conhecida na literatura, como flavonóides, taninos, esteróides, triterpenos e alcalóides (RODRIGUES; DUARTE-ALMEIDA; PIRES, 2010; LUZ et al., 2014; SPRENGER et al., 2016). Tanto os flavonóides quanto os taninos são metabólitos secundários das plantas com função essencial de proteção contra a herbivoria (SCHALLER, 2008). Os esteróides são substâncias venenosas que podem repelir ou causar espasmos que levam à morte de insetos herbívoros (TAIZ et al., 2017). Os triterpenos são potentes repelentes com ação também inseticida (GONZÁLEZ-COLOMA, 2011), já os alcalóides são altamente tóxicos para insetos (GE et al., 2015).

Nesse contexto, espécies vegetais produtoras de látex, especialmente as pertencentes ao gênero *Himatanthus* revelam grande importância em estudos de seu potencial biológico, de modo a vir agregar conhecimentos, sobretudo, evidenciar potenciais larvicidas frente a insetos transmissores de doenças ao homem, como é o caso do mosquito *A. aegypti*.

2.9 *Himatanthus drasticus* (MART.) PLUMEL (APOCYNACEAE)

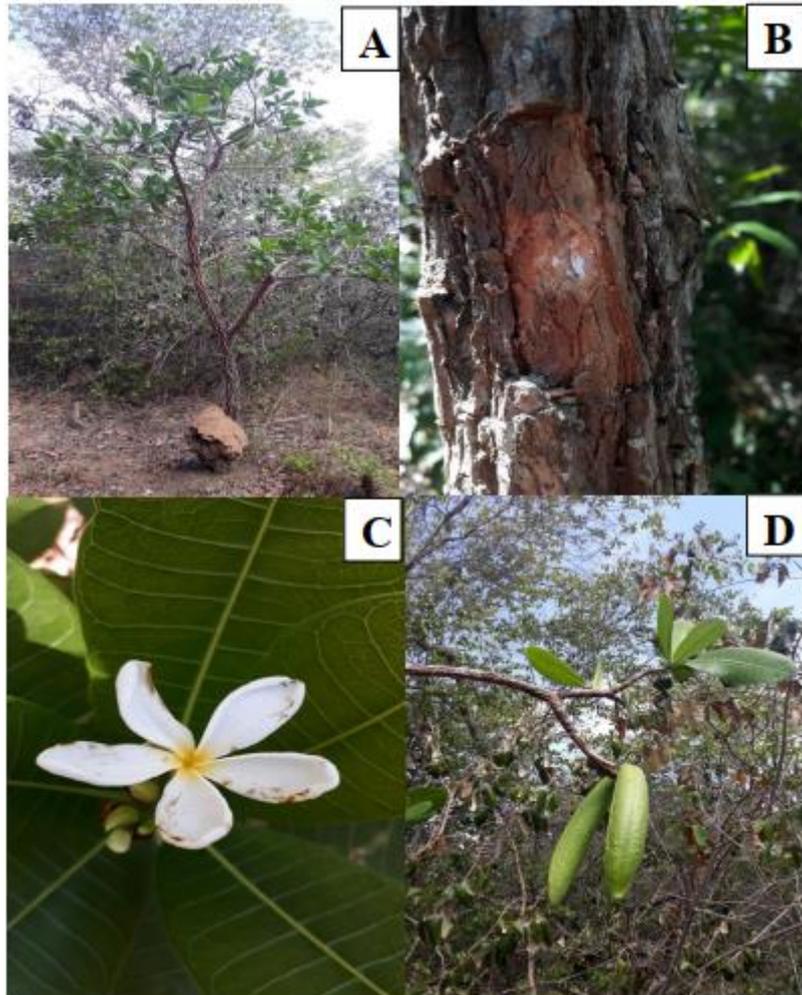
De acordo com Spina (2004), a espécie *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel apresenta a seguinte classificação taxonômica:

- Reino: Plantae
- Filo: Tracheophyta
- Classe: Magnoliopsida
- Subclasse: Asteridae
- Ordem: Gentianales
- Família: Apocynaceae
- Gênero: *Himatanthus*
- Espécie: *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel.

Morfologicamente *H. drasticus* (Figura 3) possui porte arbóreo, podendo alcançar sete metros de altura. A extremidade dos ramos apresenta uma folhagem densa, folhas ovais, subcoreáceas, brilhantes, glabras, coloração verde escuro, com ápice arredondado a robusto e pecíolos curtos. Têm flores brancas, aromáticas, frutos tipo folículo em forma de chifre com dimensões variando entre 15 e 20 cm de comprimento por 2,5 de largura e sementes com alas concêntricas (LUCETTI, et al., 2010). Na floresta do Araripe a floração ocorre de setembro a

outubro, com frutificação iniciando em novembro (SILVA, 2013). A casca tem aspecto rugosa e exsuda um látex de cor branca bastante utilizado pela população, em especial pelos habitantes da região do Cariri, Sul do Ceará (AMARO et al., 2006).

Figura 3: *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel (Apocynaceae).



Legenda: A = Indivíduo adulto na Chapada do Araripe em Crato-CE, Brasil. B = caule com destaque do látex. C = flor. D = folhas e frutos.

Fonte: Autor (2021).

A espécie laticífera *H. drasticus* pertence à família Apocynaceae e apresenta distribuição geográfica restrita ao Brasil, ocorrendo principalmente em vegetação de Cerrado, Caatinga e Carrasco (LUCETTI et al., 2010). É encontrada na região Norte, Centro Oeste, Sudeste e Nordeste, com distribuição nos estados de Minas Gerais, Goiás, Mato Grosso, Bahia, Sergipe, Alagoas, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Ceará, Paraíba, Piauí, Maranhão, Tocantins, Pará e Roraima. Esta espécie pode receber diferentes nomes vernaculares de

acordo com a região que se encontra, tais como: tiborna, jasmim-manga e raivosa em Minas Gerais e Bahia, pau-de-leite no Piauí e joanaguba no Rio Grande do Norte (ALMEIDA et al., 2017).

No estado do Ceará é conhecida popularmente como janaguba, sendo mais frequentemente encontrada na Chapada do Araripe, extremo sul do estado, onde há muitos anos é explorada pela comunidade local para fins medicinais e econômicos (LUCETTI et al., 2010). Portanto, a espécie representa uma fonte de renda para a comunidade extrativista da região do Cariri, sendo seu látex exportado para todas as regiões brasileiras e também para outros países (BALDAUF, 2013).

Há registros de que a janaguba já era utilizada como cicatrizante pelos índios Cariris desde o período de colonização. O seu látex quando adicionado à água é conhecido na região do Cariri como “leite de janaguba” sendo extraído pela população desde a década de 1970, depois de o médico cearense José Ulisses Peixoto ter afirmado que tal composto possuía atividade imunológica contra alguns tipos de câncer, tendo ele acompanhado durante quatro anos o tratamento de pacientes cancerosos que consumiram ou aplicaram o leite de janaguba sobre as enfermidades (SOARES et al., 2016; ALMEIDA et al., 2019). Posteriormente, o tal leite de janaguba passou a ser utilizado empiricamente pela população local e posteriormente em outras regiões no tratamento de úlceras gástricas, gastrite, hemorróidas, anemia, febre, diabetes, leucemia, reumatismo, tuberculose, doenças sexualmente transmissíveis, micoses, inflamação, cicatrização de feridas e vermes intestinais (LUZ et al., 2014).

2.9.1 Atividades biológicas e características fitoquímica de *Himatanthus drasticus*

H. dastricus é uma importante espécie utilizada na medicina popular para o tratamento de enfermidades. Conforme mostrado na Tabela 1, há registros na literatura de estudos farmacológicos com o látex de *H. dastricus* comprovando cientificamente efeito gastroprotetor (COLARES et al., 2008; LEITE et al., 2009), anti-inflamatório (LUCETTI et al., 2010; ALMEIDA et al., 2019), antitumoral (MOUSINHO et al., 2011; SANTOS et al., 2018), cicatrizante (SANTOS et al., 2017), antinociceptiva (ALMEIDA et al., 2019) e antidiabética (MORAIS et al., 2020) que em partes justificam alguns usos populares desse composto.

Além das propriedades farmacológicas supracitadas, mais recentemente, Morais et al. (2021) avaliaram a ação inseticida do látex de *H. dastricus* contra a infestação de feijão-caupi

por *Callosobruchus maculatus* (Coleoptera: Chrysomelidae) e confirmaram o efeito dos compostos do látex contra a infestação do gorgulho em sementes armazenadas (Tabela 1).

Em relação a caracterização fitoquímica do látex de *H. drasticus*, estudos qualitativos por Cromatografia de Camada Delgada (CCD) retratam a presença de vários metabólitos secundários tais como terpenos (triterpenos, monoterpenos, sequisternos), fenóis, esteróides, alcalóides, glicosídeos, taninos, catequinas, ácidos graxos, saponinas, flavonoides (flavonas, flavonóis, xantonas, flavononas) (SANTOS et al., 2017; SANTOS et al., 2018; MOURA et al., 2020). Morais et al. (2020) através de estudos fitoquímicos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com o látex desta espécie, reportaram a presença de α -etil glicosídeo, ácido protocatecuico, ácido 3-O-cafeoilquínico, ácido 15-desmetilplumierídeo, ácido 5-oxo-ocoilquinóico, ácido cafeico, ácido vanílico, plumierídeo e catequina. Outros pesquisadores fizeram o isolamento de substâncias como acetato de lupeol (LUCETTI et al., 2010), β -amirina e lupeol (ALMEIDA et al., 2019) e plumierídio (MORAIS et al., 2021) (Tabela 1).

Tabela 1: Atividades biológicas e fitoquímica de *Himatanthus drasticus* em ordem cronológica crescente de publicação. Continua...

Organismos utilizados no experimento	Solvente utilizado na extração	Atividade biológica	Fitoquímica	Referências
<i>In vivo:</i> Camundongos machos Swiss	Extração aquosa	Gastroprotetora	-	COLARES et al., 2008
<i>In vivo:</i> Camundongos machos Swiss	Extração aquosa	Gastroprotetora	-	LEITE et al., 2009
<i>In vivo:</i> Camundongos machos Swiss <i>In vitro:</i> neutrófilos humanos	Extração em acetato de etila	Anti-inflamatória	Acetato de lupeol isolado	LUCETTI et al., 2010
<i>In vivo:</i> camundongos fêmeas Swiss <i>In vitro:</i> células tumorais HL-60 (leucemia), MDA-MB-435 (melanoma), SF-295 (cérebro) e HCT-8 (cólon)	Extração aquosa	Antitumoral	-	MOUSINHO et al., 2011
<i>In vivo:</i> camundongos fêmeas Swiss	Extração em acetato de etila	Cicatrizante	Fenóis, flavonoides, flavonóis e esteroides livres	SANTOS et al., 2017
<i>In vivo:</i> camundongos Swiss	Extração em acetato de etila	Antitumoral	Fenóis, flavonoides, flavonóis, flavanonas e esteroides livres	SANTOS et al., 2018
<i>In vitro:</i> cepas multirresistentes de <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Extração em acetato de etila	Antibacteriano	Taninos condensados, catequinas, flavonas, flavanóis, xantonas, flavananóis e flavanonas	NASCIMENTO et al., 2018
<i>In vivo:</i> camundongos Wistar e suíços	Extração em hexano, clorofórmio e acetato de etila	Antinociceptiva e Anti-inflamatória	β -amirina e lupeol isolados	ALMEIDA et al., 2019

Tabela 1: Atividades biológicas e fitoquímica de *Himatanthus drasticus* em ordem cronológica crescente de publicação. Conclusão.

Organismos utilizados no experimento	Solvente utilizado na extração	Atividade biológica	Fitoquímica	Referências
<i>In silico</i> : Enzimas α -amilase e α -glucosidase	Extração em Etanol a 70%	Antidiabética	α -etil glucosídeo, ácido protocatecuico, ácido 3-O-cafeoilquínico, ácido 15-desmetilplumieride, ácido 5-O-cafeoilquínico, ácido cafeico, ácido vanílico, plumieride e catequina	MORAIS et al., 2020
<i>In vivo</i> : larvas de <i>Callosobruchus maculatus</i>	Extração em Etanol a 70%	Inseticida	Plumerídeo isolado	MORAIS et al., 2021

O símbolo (-) significa a ausência de realização de análise fitoquímica.

3 JUSTIFICATIVA

As dificuldades enfrentadas no combate as arboviroses transmitidas pelo *A. aegypti* reforçam a necessidade de se investigar novas formas de controle desse vetor. A baixa eficiência das medidas existentes atualmente pode resultar em sérios problemas de transmissão dos diferentes vírus propagados por ele, sobretudo em países em desenvolvimento, a exemplo do Brasil.

Diante de uma nova mentalidade ecologicamente correta existe grande interesse em explorar substâncias com atividade larvicida oriundas dos vegetais que sejam efetivas contra tal inseto. Desta forma, pode-se reduzir os impactos causados pelo atual uso extensivo dos produtos sintéticos no controle a esse vetor, visando diminuir as populações resistentes a tais produtos e, conseqüentemente, a ocorrência das doenças transmitidas por ele.

Vale destacar a importância de pesquisas com *H. drasticus*, espécie bastante explorada na região do Cariri cearense e que possui poucos dados científicos sobre o papel biológico dos seus compostos. Um estudo aprofundado de uma determinada espécie gera conhecimento, favorece a preservação da mesma e facilita a produção de produtos biotecnológicos.

Assim, a presente pesquisa oferece destacada contribuição científica em relação às informações químicas e biológicas do látex de *H. drasticus*, de modo a se ter uma compreensão a respeito desse composto natural como alternativa no controle do *A. aegypti*.

Diante disso, a espécie vegetal *H. drasticus* foi escolhida para o estudo de sua potencial ação contra larvas do *A. aegypti* por apresentar uma excelente fonte de látex, ser facilmente encontrada na região, especialmente na Chapada do Araripe, porém, sem relatos na literatura da atividade larvicida do seu látex sobre esse vetor.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a atividade larvicida de extratos do látex de *Himatanthus drasticus* sob condições de laboratório em larvas de terceiro estágio do mosquito *Aedes aegypti*.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

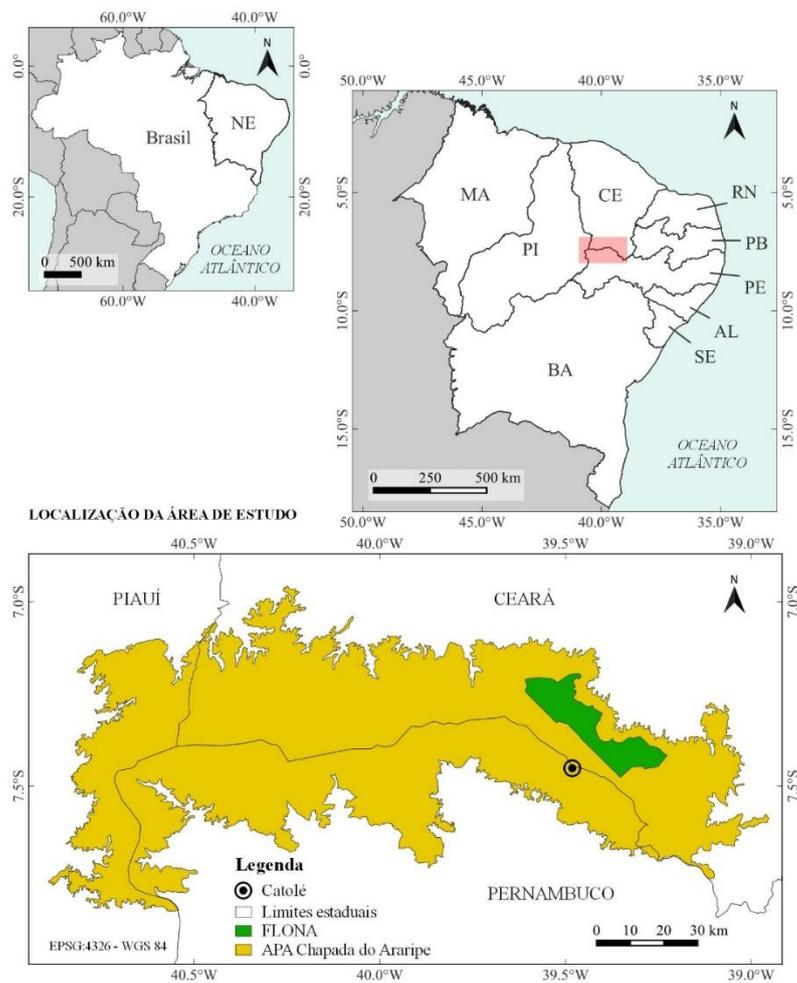
- Verificar a eficácia dos extratos metanólico, acetato de etila e hexânico do látex de *H. drasticus* no controle de larvas do *A. aegypti*;
- Determinar o nível de suscetibilidade das larvas do *A. aegypti* expostas aos extratos do látex de *H. drasticus*;
- Verificar a ação dos extratos do látex de *H. drasticus* na morfologia externa das larvas do *A. aegypti*;
- Determinar a composição fenólica do extrato do látex de *H. drasticus* com maior atividade larvicida contra o *A. aegypti*.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 COLETA DO MATERIAL BOTÂNICO

O látex de *H. drasticus* foi coletado no início da manhã (entre 6 e 7 h) na comunidade rural do Sítio Catolé (07°27'07''S e 39°28'51''W), a uma altitude de 942 m, numa área de Cerrado na Chapada do Araripe, situada no município de Moreilândia, Pernambuco, Brasil (Figura 1). A coleta foi realizada por um extrativista especializado, conforme orientação do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBIO), seguindo a metodologia de Nascimento et al. (2018), sendo obtido através de inserções longitudinais na casca da planta e gotejamento em tubos estéreis do tipo Falcon.

Figura 4: Localização da coleta de *H. drasticus* na comunidade Catolé, Moreilândia, Pernambuco, Brasil.



Fonte: Autor (2022).

5.2 PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS

Após a coleta, o látex foi conduzido ao Laboratório de Entomologia Agrícola da Universidade Federal do Cariri-UFCA, no Centro de Ciências Agrárias e da Biodiversidade (CCAB), no município de Crato, para a preparação dos extratos e em seguida a realização do bioensaio.

Conforme a metodologia de Rajkuberan et al. (2018) o látex foi disperso em placas de Petri de 100 x 95 cm e mantido em estufa de esterilização e secagem Modelo SSD SOLIDSTEEL® a 45°C por 120 horas. Em seguida, o látex seco foi triturado em liquidificador, para obtenção do pó. Os extratos foram obtidos por maceração, e 5 g do pó foram dissolvidos separadamente em 100 mL de cada um dos solventes metanol, acetato de etila e hexano por um período de 72 horas. Após esse tempo, cada extrato foi homogeneizado em agitador magnético Modelo 257 FANEM® por 30 minutos.

As misturas foram filtradas em algodão e funil, em seguida concentradas em evaporador rotativo Modelo FISATOM® com pressão reduzida, rotação a 40 rpm e temperatura a 40°C para a remoção dos solventes. Após esse processo, os extratos foram transferidos para Becker e deixados em banho-maria por 24 horas, a fim de garantir a eliminação completa dos solventes. Os extratos brutos foram então armazenados separadamente em frascos tipo âmbar e mantidos sob refrigeração em geladeira por aproximadamente 48 horas, até o uso nos experimentos.

5.3 COLETA E CONTAGEM DOS OVOS

Os ovos foram obtidos a partir de armadilhas do tipo ovitrampas instaladas em residências no município de Moreilândia, Pernambuco, Brasil. As armadilhas foram constituídas por um vaso para planta de polietileno preto, com capacidade para 400 mL, contendo no seu interior, 200 mL de água e extrato aquoso de feno a 10% fermentado durante sete dias. Este extrato foi usado para atração das fêmeas de *A. aegypti* conforme método descrito por Reiter et al. (1991). No interior do vaso foi inserida uma palheta de Eucatex® (tipo Platex®) com dimensões de 3 x 11 cm com textura porosa útil para aderência dos ovos do mosquito. Esta palheta foi presa na posição vertical da parede do vaso com um clipe (MONTEIRO et al., 2014).

As armadilhas foram instaladas em locais estratégicos para focos, próximo à caixas d'água, esgotos e pneus. A cada cinco dias de instalação, as palhetas e a solução aquosa eram

substituídas e as palhetas eram levadas ao Laboratório de Entomologia Agrícola da UFCA. Com auxílio de lupa estereoscópica foi realizada a contagem dos ovos viáveis do inseto em cada palheta.

5.4 OBTENÇÃO DAS LARVAS DE *Aedes aegypti*

As palhetas contendo os ovos foram colocadas em bandejas brancas de 22 x 19 cm contendo 3 L de água da rede de abastecimento. Em seguida, as bandejas foram levadas para uma estufa do tipo BOD (Demanda Bioquímica do Oxigênio) marca Eletrolab®, EL202, São Paulo, Brazil, em condições controladas de temperatura de 25 ± 1 °C, umidade relativa de $70 \pm 10\%$ e fotoperíodo de 12 horas. Após 24h, as palhetas foram retiradas e as larvas foram alimentadas com ração para peixe até atingirem o terceiro estágio.

5.5 BIOATIVIDADE LARVICIDA

Para avaliação da bioatividade larvicida de cada um dos extratos, as concentrações utilizadas foram preparadas em microtubos tipo Eppendorf com capacidade de 1.500 µL, conforme o método adotado por Pereira-Torres (2018). Os extratos apresentaram baixa solubilidade em água, diante disso foi utilizada uma solução de DMSO (Dimetilsulfóxido). Para a preparação de cada solução-estoque, porções de 50, 40, 30, 20 e 10 mg de cada extrato foram pesadas em balança analítica Modelo Shimadzu AX 200®, em seguida, os extratos foram acrescidos de 1.000 µL de DMSO a 1%.

Antes da realização do experimento foi feita a calibração do DMSO em cinco concentrações (1 a 5%), a fim de verificar se o DMSO não teria influência na mortalidade das larvas.

Para o experimento foram utilizados recipientes de polietileno com capacidade de 50 mL. Cada recipiente recebeu 9.900 µL de água destilada, alimento larval e 100 µL das respectivas soluções-estoque nas concentrações de 50.000, 40.000, 30.000, 20.000 e 10.000 ppm, obtendo as concentrações de 500, 400, 300, 200 e 100 ppm, respectivamente. Um grupo de dez larvas de terceiro instar foi retirado das bandejas com o auxílio de uma pipeta de Pasteur e colocadas em cada um dos recipientes.

O experimento também foi conduzido em uma estufa do tipo BOD e foram mantidas as mesmas condições do processo de eclosão das larvas. O delineamento experimental adotado foi realizado em esquema fatorial 3 x 5, correspondendo aos três tipos de extratos do

látex de *H. drasticus* e nas cinco concentrações, e cada concentração acompanhada de triplicatas, totalizando 45 unidades experimentais. Os experimentos foram acompanhados de um controle positivo composto do inseticida SumiLarv® que tem como princípio ativo o piriproxifeno, na concentração usual recomendada pela Organização Mundial da Saúde de 100 ppm (Brasil 2014) e um controle negativo, contendo água destilada + DMSO na concentração de 1 %. A leitura dos testes foi realizada com 24 h e 48 h após a exposição das larvas aos tratamentos, sendo consideradas mortas aquelas que não reagiram ao estímulo mecânico provocado pelas cerdas de um pincel fino.

A eficiência de mortalidade das larvas foi determinada em porcentagem por meio da fórmula de Abbott (1925).

$$E(\%) = \frac{N_c - N_t}{N_c} \times 100 \quad (1)$$

Onde: E% = Eficiência de mortalidade; Nc = Número de indivíduos vivos no tratamento controle; Nt = Número de indivíduos vivos nos tratamentos.

5.6 ANÁLISE MORFOLÓGICA DE LARVAS DO *Aedes aegypti*

Após o teste de bioatividade larvicida, foram retiradas aleatoriamente cinco larvas submetidas aos três extratos e dos grupos controle para serem montadas em lâminas e posteriormente observadas em microscópio óptico Motic® modelo BA210, acoplado a uma câmera 3Mp-Moticam®. As fotos foram registradas através do software Motic versão 3.0 (HUBER; REIS 2011).

5.7 CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA DO LÁTEX DE *Himatanthus drasticus*

Os testes para a caracterização fitoquímica foram realizados no Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais (LPPN) da Universidade Regional do Cariri (URCA). O látex de *H. drasticus* foi submetido a uma série de testes utilizando reagentes específicos seguindo o método descrito por Matos (2009), com o intuito de elucidar as classes de fenóis totais e flavonoides totais. Esse método baseia-se na observação visual de variação e/ou intensificação colorimétrica ou presença de precipitado após a adição de reagentes específicos.

5.7.1 Determinação de taninos

Para o teste de taninos, em um recipiente, foi preparada uma solução contendo 30 mg do extrato metanólico de *H. drasticus*, onde foram adicionados 3 mL de cloreto de ferro (FeCl_3). Após agitação foi verificado se houve variação de cor ou formação de precipitado. A formação de precipitado verde indicava a presença de taninos condensados.

5.7.2 Determinação de antocianidinas, antocianinas

Para detectar a presença de antocianidinas e antocianinas, em recipientes separados, foram preparadas duas soluções contendo 30 mg do extrato metanólico de *H. drasticus*. O primeiro foi acidulado com adição de Ácido clorídrico (HCl) a pH 3 e o segundo foi alcalinizado a pH 8,5 com adição de Hidróxido de sódio (NaOH). No recipiente com pH 3, a tonalidade em vermelho indicava a presença de antocianidinas e no recipiente com pH 8,5, a tonalidade em lilás indicava a presença de antocianinas.

5.7.3 Determinação de leucoantocianidinas e catequinas

Para determinação de leucoantocianidinas e catequinas, em um recipiente, foi preparada uma solução contendo 30 mg do extrato metanólico de *H. drasticus*. Essa solução foi acidulada por adição de Ácido clorídrico (HCl) até pH 3. Em seguida foi aquecida cuidadosamente com auxílio de uma lâmpada à álcool durante 2 a 3 minutos. A cor vermelha indicava a presença de leucoantocianidinas e a cor pardo-amarelado indicava a presença de catequinas.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi calculada a proporção de mortalidade média das larvas e seus desvios padrão para cada experimento. As médias foram comparadas pelo teste de Tukey, em nível significância de 95%. Foram determinadas as CL50 e 90 com intervalos de confiança de 95% para cada extrato. Foi realizada uma análise de variância (ANOVA) para avaliar a interação entre as variáveis dependentes e independentes. Como variável dependente no presente estudo tem-se o número de larvas mortas, e como variáveis independentes: o extrato utilizado no tratamento, dividido em três categorias, extrato metanólico, extrato acetato de etila e extrato hexânico; o

tempo de exposição de 24 e 48h; e a concentração dos extratos dividido em cinco categorias, 100, 200, 300, 400 e 500 ppm/l. Para o tratamento dos dados foi utilizado o programa R CORE TEAM, 2022.

6 RESULTADOS

6.1 TOXICIDADE DOS EXTRATOS DO LÁTEX DE *Himatanthus drasticus* SOBRE LARVAS DE *Aedes aegypti*

O controle positivo à base de piriproxifeno matou 100% das larvas na concentração recomendada pelo fabricante (100 ppm/L), enquanto que o controle negativo (água + DMSO) não causou mortalidade larval.

Para a concentração de 500 ppm e 24 horas de exposição, o percentual de mortalidade larval ocasionado pelo extrato metanólico do látex de *H. drasticus* atingiu 56,66%, enquanto que os extratos acetato de etila e hexânico apresentaram-se menos eficientes, com 33,33% e 30% de mortalidade, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2: Mortalidade (%) das larvas de *Aedes aegypti* tratadas com diferentes concentrações dos extratos metanólico, acetato de etila e hexânico de *Himatanthus drasticus* após 24 h de exposição.

Concentração (p.p.m)	Mortalidade (Proporção média ± desvio padrão)		
	Metanólico	Acetato de etila	Hexânico
Água destilada + DMSO	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^{ab}
100	10 ± 0 ^{ab}	3,33 ± 0,58 ^{ab}	0 ± 0 ^{ab}
200	16,67 ± 0,58 ^{ab}	10 ± 0 ^{ab}	3,33 ± 0,58 ^{ab}
300	23,33 ± 0,58 ^{bc}	13,33 ± 0,58 ^{ab}	13,33 ± 0,58 ^{ab}
400	33,33 ± 0,58 ^{bc}	20 ± 1 ^{ab}	16,67 ± 0,58 ^{abc}
500	56,66 ± 1,73 ^c	33,33 ± 1,53 ^{bc}	30 ± 1 ^c
Piriproxifeno – 100	100,0 ± 0,0 ^d	100,0 ± 0,0 ^c	100,0 ± 0,0 ^d

Letras diferentes (^{a, b, c, d}) nas colunas indicam diferença estatística pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

Decorrido o período de 48 horas após exposição das larvas, foi verificado que o extrato metanólico causou mortalidade de 100% das larvas na concentração de 500 ppm, enquanto que na exposição aos extratos acetato de etila e hexânico, essa mortalidade foi menos expressiva, com 73,33% e 66,67% respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3: Mortalidade (%) das larvas de *Aedes aegypti* tratadas com diferentes concentrações dos extratos metanólico, acetato de etila e hexânico de *Himatanthus drasticus* após 48 h de exposição.

Concentração (p.p.m)	Mortalidade (Proporção média e desvio padrão)		
	Metanólico	Acetato de etila	Hexânico
Água destilada + DMSO	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a
100	23,33 ± 0,58 ^b	16,67 ± 0,58 ^a	13,33 ± 0,58 ^a
200	46,67 ± 0,58 ^c	26,67 ± 0,58 ^b	23,33 ± 0,58 ^{abc}
300	66,67 ± 0,58 ^d	43,33 ± 1,15 ^b	36,67 ± 0,58 ^{bc}
400	83,33 ± 0,58 ^e	56,67 ± 0,58 ^{bc}	46,67 ± 1,53 ^{bc}
500	100 ± 0 ^f	73,33 ± 1,53 ^{cd}	66,67 ± 0,58 ^c
Piriproxifeno – 100	100,0 ± 0,0 ^f	100,0 ± 0,0 ^e	100,0 ± 0,0 ^d

Letras diferentes (^{a, b, c, d, e, f}) nas colunas indicam diferença estatística pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

Foi observado que independente do extrato, a concentração de 500 ppm promoveu a maior mortalidade. Percebeu-se também que o aumento da concentração foi proporcional ao aumento de larvas mortas. A concentração de 500 ppm e o período de 48 horas de exposição foram as condições mais adequadas para causar a maior taxa de mortalidade de larvas do *A. aegypti*.

De acordo com a Tabela 4, nota-se que houve resultados significativos em todos os efeitos individuais, bem como entre as interações das variáveis independentes, exceto entre extrato e concentração, e extrato, período e concentração, que tiveram seus valores de p = 0,458 e 0,752, respectivamente. Em todos os casos com resultados significativos o p-valor é inferior a 0,001, manifestando assim, diferença estatística.

Tabela 4: Análise de variância do efeito entre extratos, período de exposição e concentração.

Fator de variação	Graus de liberdade	Quadrado médio	P-valor
Extrato	2	30,53	<0,001
Período de exposição	1	208,54	<0,001
Concentração	4	58,63	<0,001
Extrato x Período	2	4,58	<0,001
Extrato x Concentração	8	0,64	0,458
Período x Concentração	4	7,46	<0,001
Extrato x Período x Concentração	8	0,41	0,752
Resíduo	60	0,66	

Após 24 horas de exposição foi verificado que o extrato que apresentou maior toxicidade contra as larvas do *A. aegypti* foi o metanólico com CL₅₀ = 743,96 e CL₉₀ =

1.386,44. O extrato com acetato de etila mostrou $CL_{50} = 857,42$ e $CL_{90} = 1.751,48$. Enquanto que o extrato hexânico obteve-se $CL_{50} = 987,65$ e $CL_{90} = 1549,61$. Para o período de 48 horas de exposição, o extrato que apresentou menor concentração letal (CL) sobre o *A. aegypti* também foi o extrato metanólico com $CL_{50} = 190,76$ ppm e $CL_{90} = 464,74$, tendo sido considerado o extrato de maior toxicidade quando comparado aos demais. O extrato acetato de etila apresentou $CL_{50} = 321,24$ ppm e $CL_{90} = 1.188,78$ ppm. Já para larvas expostas ao extrato hexânico a CL_{50} foi = 390,65 e $CL_{90} = 1.549,61$ (Tabela 5).

Tabela 5 - Concentrações letais (CLs) dos extratos metanólico, acetato de etila e hexânico do látex de *Himatanhtus drasticus* sobre as larvas do *Aedes aegypti* após 24 e 48 h de exposição.

Extratos	Tempo (h)	CL_{50} (p.p.m) (IC 95%)	CL_{90} (p.p.m) (IC 95%)
Metanólico	24	743,96 (490,4 - 926,52)	1.386,44 (1106,25 - 1865,31)
	48	190,76 (154,13 - 224,66)	464,74 (377,23 - 651,94)
Acetato de etila	24	857,42 (586,05 - 1263,32)	1.751,48 (1510,42 - 2532,39)
	48	321,24 (257,79 - 423,57)	1.188,78 (747,99 - 1483,66)
Hexânico	24	987,65 (541,89 - 1063,32)	1.851,48 (987,19 - 2732,39)
	48	390,65 (309,55 - 575,9)	1.549,61 (887,12 - 2740,22)

6.2 ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DAS LARVAS DO *Aedes aegypti* SUBMETIDAS AOS EXTRATOS DE *Himatanthus drasticus* APÓS 48 HORAS DE EXPOSIÇÃO

No grupo controle contendo água + DMSO as larvas se apresentaram ativas, com aspecto vermiforme, característico de larvas do *Aedes* sp. As regiões da cabeça, tórax e abdômen apresentaram-se bem definidos, com cerdas laterais e papilas anais íntegras, corpo transparente e segmentos visíveis (Figura 5 [a-b]).

Nos grupos teste com os extratos do látex de *H. drasticus*, foi observado que além da mortalidade, os extratos utilizados causaram alterações morfológicas externas nas larvas (Figura 5, [c-h]). Na exposição ao extrato metanólico as larvas exibiram forte escurecimento na cápsula cefálica e no sifão respiratório, além de uma forte redução do número de cerdas ao longo do corpo (Figura 5 [c, d]). Enquanto que na exposição ao extrato de acetato de etila, as larvas apresentaram moderado escurecimento da cápsula cefálica e redução do número de cerdas, além da destruição das papilas anais e estreitamento da região posterior (Figura 5 [e, f]). Já para o extrato hexânico, as larvas apresentaram um leve escurecimento da região

cefálica e posterior, bem como, danos às papilas anais e uma leve redução do número de cerdas (Figura 5 [g, h]).

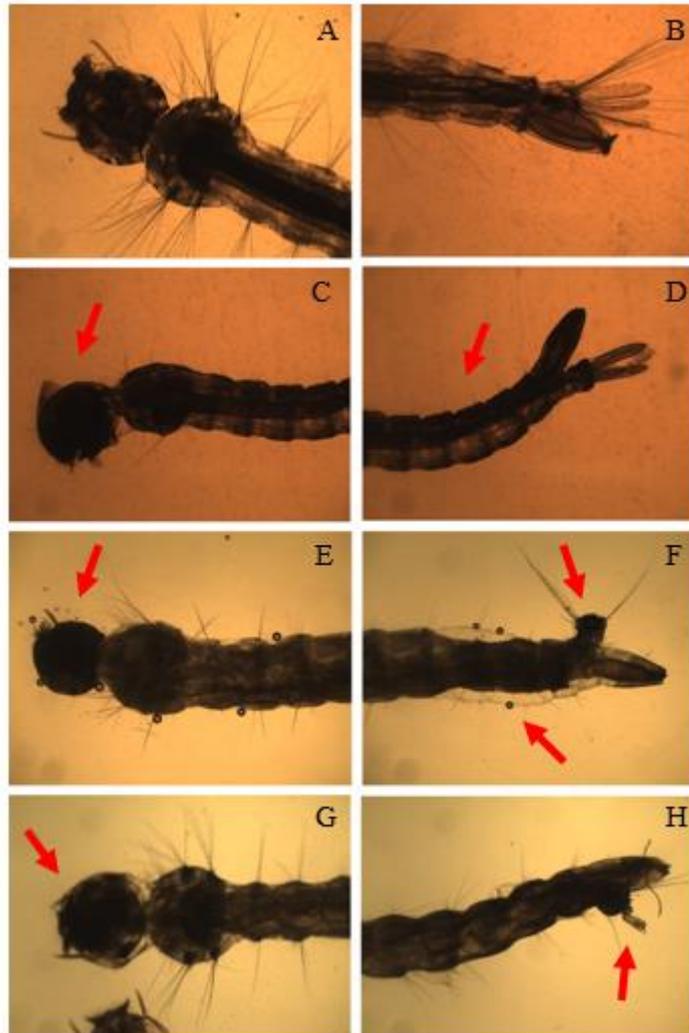


Figura 5: Aspectos morfológicos das larvas de *A. aegypti* expostas à concentração de 500 ppm dos extratos do látex de *H. drasticus*. Legenda: A, B - Controle + DMSO, C, D - extrato metanólico, E, F - extrato de acetato de etila, G, H - extrato hexânico.

6.3 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO METANÓLICO DO LÁTEX DE *Himatanthus drasticus*

O extrato metanólico do látex de *H. drasticus* foi escolhido para ser analisado por ter apresentado maior atividade sobre as larvas do *A. aegypti*. Desse modo, a análise fitoquímica do extrato metanólico de *H. drasticus* revelou a presença de algumas classes de metabólitos secundários, como antocianinas, antocianidinas, catequinas, chalconas, auronas, leucoantocianidinas e taninos condensados.

4. DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que os extratos do látex de *H. drasticus* preparados com diferentes solventes afetaram de modo diferente as larvas do *A. aegypti*, sendo mais significativo quando essas foram expostas ao extrato metanólico. O efeito tóxico de *H. dastricus* sobre o *A. aegypti* encontrado neste estudo corrobora o trabalho realizado por Azevedo et al. (2019) onde foi verificado que o extrato etanólico das cascas e das folhas dessa espécie foram capazes de causar mortalidade em 94,4 e 83,3% das larvas de terceiro instar do *A. aegypti*, respectivamente.

Os mesmos autores observaram que o maior efeito nas larvas do *A. aegypti* expostas ao extrato das cascas de *H. dastricus*, possivelmente está relacionado à presença de flavonoides e taninos, como relata Luz et al. (2014), ao realizar a triagem fitoquímica do extrato hidroalcoólico das cascas dessa espécie e revelar a presença destes compostos. No presente estudo, também foi verificada a presença das duas supracitadas classes de metabólitos no extrato metanólico do látex. Esses dados sugerem que os compostos químicos da casca e do látex dessa espécie apresentam certa similaridade em sua composição, o que poderia explicar a semelhança entre os resultados encontrados por esses autores e os do presente estudo.

Não foram encontrados na literatura trabalhos avaliando a atividade inseticida de outras espécies do gênero *Himatanthus* sobre larvas ou outros estádios do ciclo biológico do *A. aegypti*, no entanto, Silva et al. (2017) ao investigarem a atividade inseticida do extrato etanólico das folhas de *H. articulatus* (Vahl) Woodson., sobre o pulgão-da-couve (*Brevicoryne brassicae* L. (Hemiptera: Aphididae) observaram mortalidade de 97,6% das ninfas desse inseto. Morais et al. (2021) avaliaram a ação inseticida de uma fração hidroalcoólica do látex de *H. dastricus* sobre a infestação de feijão-caupi pelo caruncho *Callosobruchus maculatus* (Coleoptera: Chrysomelidae) e verificaram que esse composto provocou atrasos no desenvolvimento larval desse inseto, causando mortalidade de até 100% das larvas. Esses dados apontam para o potencial tóxico de espécies desse gênero sobre diferentes insetos.

Em relação ao modo de ação de extratos vegetais sobre o *A. aegypti*, Roel (2001) aponta que pode ocorrer desde repelência, inibição de oviposição e alimentação, distúrbios hormonais, alterações do desenvolvimento, deformações, infertilidade e mortalidade nas diversas fases do ciclo de vida. Adicionalmente, Chakkaravarthy et al. (2011) afirmam que bioprodutos oriundos dos vegetais podem causar alterações como interferência no

funcionamento adequado das mitocôndrias, especialmente na transferência de prótons. Além disso, alguns fitoquímicos podem afetar a superfície epitelial do intestino médio (mesêntero), causando vacuolização das células colunares, danos às microvilosidades, liberação do conteúdo citoplasmático das células epiteliais no lúmen do intestino médio e eventual morte celular, bem como, danos aos cecos gástricos e aos túbulos de Malpighi das larvas dos mosquitos (SUTININGSIH et al., 2018).

Apesar de esse ser o primeiro relato da atividade larvicida do extrato do látex de *H. drasticus* sobre *A. aegypti*, outros autores em trabalhos com extratos de látex de outras espécies vegetais avaliaram os seus efeitos tóxicos sobre esse vetor e demonstraram que o látex vegetal de diferentes espécies possui propriedades letais contra o mosquito.

Somani et al. (2017), ao testarem o extrato metanólico do látex de *Euphorbia caducifolia* Haines, sobre larvas do *A. aegypti*, encontraram valores de CL₅₀ de 282 ppm e CL₉₀ de 743 ppm, corroborando assim, os dados encontrados no presente estudo. Rajkuberan et al. (2018) em seu estudo também verificaram atividade larvicida do extrato metanólico do látex de *Carica papaya* L. sobre *A. aegypti* e obtiveram CL₅₀ de 187,81 e CL₉₀ de 810, 83 ppm/l. Considerando os valores de CL₅₀ e CL₉₀ do extrato metanólico, estes estudos apresentaram valores muito próximos aos encontrados no presente estudo, demonstrando que o potencial larvicida do extrato metanólico do látex de *H. drasticus* sobre *A. aegypti* apresentados aqui, estão de acordo com os achados na literatura.

A redução do número de cerdas verificada no presente estudo das larvas também foi relatada por Sutiningsih et al., (2018) ao estudarem o efeito larvicida da buceína, isolada de sementes de *Brucea javanica* (L.) Merr. As cerdas têm função sensorial e auxiliam na flutuação no meio aquático. Portanto, a diminuição na quantidade dessas estruturas pode ter interferido na sobrevivência das larvas, uma vez que nesta fase a larva precisa se manter na superfície da água para respirar através do sifão respiratório e espiráculos (CONSOLI; OLIVEIRA, 1994).

Nas larvas do *A. aegypti*, o segmento posterior e anal do abdômen tem quatro brânquias lobuladas para a regulação osmótica, mais conhecidas como papilas anais. O efeito dos extratos nas larvas pode ocorrer por via de ingestão de compostos químicos por essas estruturas, causando asfixia. Por outro lado, esse produto pode causar uma desorganização celular das brânquias, contribuindo para uma desordem na regulação osmótica do mosquito, o que pode levar a um desequilíbrio na absorção de íons da água (ANDRADE et al., 2021).

Danos às papilas anais do *A. aegypti* provocados por extratos vegetais já foram relatados em estudos anteriores. Kumar et al. (2010) observaram alterações das papilas anais

em larvas expostas ao extrato etanólico de três espécies de pimenta-do-reino. Warikoo et al. (2010) observaram que extratos de *Argemone mexicana* L. também causaram alterações nas papilas anais de larvas do *A. aegypti*.

Chaithong et al. (2006) apontam que danos nas papilas anais levam à sua disfuncionalidade, que pode resultar em uma interrupção de osmose e regulações iônicas. Além disso, o extrato rompe a estrutura interna do aparelho espiracular e causa a destruição da superfície hidrofóbica da placa estigmal fazendo com que a água entre na traqueia, prejudicando o sistema respiratório das larvas (NEVES FILHO et al., 2009).

O escurecimento do corpo das larvas também foi observado por Oliveira et al. (2013) ao expor larvas do *A. aegypti* ao óleo essencial de folhas de *Piper aduncum* L. Além disso, Ramanibai et al. (2016) constataram o escurecimento das regiões do corpo de larvas de *A. aegypti*, *Anopheles stephensi* e *Culex quinquefasciatus*, submetidas ao extrato aquoso de sementes de *Annona squamosa* L. Possivelmente, esse escurecimento ocorreu devido a ação do extrato no sistema endócrino das larvas destes mosquitos, o que afeta a secreção da ecdisona. A ausência desse hormônio impede que ocorra a ecdise, ao passo que ocorre a sobreposição das cutículas, dando um aspecto enegrecido ao corpo larval (ABED et al., 2007).

Existem poucos estudos que retratem sobre o efeito de extratos vegetais no estreitamento do abdômen de larvas de *A. aegypti*, no entanto, Barreto et al. (2006) relataram tal ação em seus estudos através de avaliações morfo-histológicas em larvas de *A. aegypti* submetidas ao extrato etanólico de *Sapindus saponaria* Lin., onde foram observados um estreitamento do tubo digestivo com formação de constrições que separavam as regiões do mesentério, dando um aspecto segmentado ao mesmo, ou ainda se restringiam a apenas uma região.

Para Barreto et al. (2006) o estreitamento do corpo pode se tratar de um mecanismo de defesa da larva na tentativa de isolar o agente tóxico em pequenas porções, impedindo que o mesmo atinja outros locais do tubo digestivo, de forma que um menor número de danos celulares seja provocado neste tubo. Já Abed et al. (2007) mencionam que esse estreitamento seria causado por movimentos peristálticos realizados pela larva, para a extrusão do agente agressor do seu tubo digestivo.

Com exceção das catequinas e taninos condensados, os fitoquímicos identificados no presente estudo são subclasses de flavonoides, sendo amplamente encontrados no reino vegetal. Os flavonoides estão presentes em todas as plantas, desde musgos até as angiospermas, atuando na proteção contra raios ultravioleta, coloração das flores, interação entre as espécies e defesa contra patógenos e herbívoros (MARTENS; MITHOFFER, 2005).

Flavonoides também foram encontrados por Santos et al. (2017) em estudos de triagem fotoquímica e avaliação da atividade cicatrizante do extrato acetato de etila do látex de *H. drasticus* sobre camundongos. Além disso, Santos et al. (2018) avaliaram a atividade antitumoral de extrato acetato de etila do látex de *H. drasticus* sobre camundongos e na prospecção fotoquímica, esses autores também verificaram a presença de flavonoides no extrato testado. Ambos os autores encontraram efeitos significativos nas atividades biológicas avaliadas, o que sustenta que flavonoides presentes no látex da espécie vegetal em questão apresentam-se como potentes fitoquímicos.

Os taninos condensados e catequinas também foram encontrados por Nascimento et al. (2018) que ao avaliarem a atividade antibacteriana do extrato acetato de etila do látex de *H. drasticus*, encontraram efeitos significativos na inibição de cepas multirresistentes de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*.

Os taninos possuem a capacidade de inibir o crescimento de fungos, bactérias e insetos (NASCIMENTO et al. 2018). São bastante conhecidos pela sua atividade inseticida, atuando contra o ataque de herbívoros invertebrados e vertebrados. Apresentam sabor adstringente e difícil digestão, sendo prejudiciais à dieta dos insetos, pois estão relacionados a interações com proteínas alimentares que formam complexos responsáveis pela baixa digestibilidade do alimento ingerido (CAVALCANTE, 2006).

Vários autores já relataram o efeito inseticida de taninos sobre mosquitos. Silva et al. (2004) avaliaram o efeito de taninos isolados de cascas da planta *Magonia pubescens* St. Hil sobre larvas do *A. aegypti*, constataram que esses compostos apresentaram atividade larvicida significativa, com CL₅₀ e CL₉₀ de 3,1 e 36,6 ppm, respectivamente. Valotto et al. (2011) utilizaram extrato do córtex do caule da planta *M. pubescens* e evidenciaram que uma fração rica em taninos causou morte das larvas do *A. aegypti* através da destruição de células do intestino médio.

A atividade larvicida da catequina já foi isolada de *Leucas aspera* (Willd.) Link. e testada sobre larvas do *A. aegypti*, *A. stephensi* Listen e *C. quinquefasciatus* (Say). Nestes testes foi observado, além da morte das larvas, danos nas papilas anais e no tecido epitelial do intestino médio (ELUMALAI et al., 2016). No estudo de Silva et al. (2014) em que foi avaliado a atividade larvicida do extrato etanólico do caule de *Croton linearifolius* Mull. Arg., sobre larvas do *A. aegypti*, foi observada mortalidade de 50% das larvas em 24 horas de exposição. Na prospecção fitoquímica dos extratos dessa espécie esses autores evidenciaram, dentre outros compostos, a presença de catequina, apontando para o efeito tóxico desse composto sobre larvas do *A. aegypti*.

Como limitações deste estudo destacam-se a restrita observação do efeito dos extratos de *H. drasticus* em apenas um estágio larval do *A. aegypti*, bem como, a avaliação do modo de ação somente na morfologia externa das larvas. Além disso, a análise fitoquímica foi restrita ao nível de classes de compostos fenólicos.

7. CONCLUSÕES

O látex de *H. drasticus* tem atividade larvicida contra larvas de terceiro estágio do *A. aegypti*.

A bioatividade inseticida do extrato do látex de *H. drasticus* sobre as larvas do *A. aegypti* é mais significativa quando expostas ao extrato obtido através da maceração em metanol.

Os extratos do látex de *H. drasticus* utilizando metanol, acetato de etila e hexano promovem alterações na morfologia externa das larvas do *A. aegypti*, com mais expressividade para o extrato metanólico.

O extrato metanólico do látex de *H. drasticus* contém compostos fenólicos com atividade inseticida contra larvas do *A. aegypti*.

REFERÊNCIAS

- ACOSTA, A. **O bem viver: uma oportunidade para imaginar outros mundos**. São Paulo: Autonomia Literária, Elefante, 2016. 264 p.
- ABBOTT, W. S. A method for computing the effectiveness of insecticides. **Journal of Economic Entomology**, v. 18, n. 15, p. 265-267, 1925.
- ABED, R. A.; CAVASIN, G. M.; SILVA, H. H. G.; GERIS, R.; SILVA, I. G. Alterações morfohistológicas em larvas de *Aedes aegypti* (Linnaeu, 1762) (Diptera, Culicidae) causadas pela atividade larvicida do óleo-resina da planta medicinal *Copaifera reticulata* Ducke (Leguminosae). **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n. 1, p. 75-86, 2007.
- AFFELDT, P. E. S.; MACIEL, L. R. M.; BOZO, L. S. O.; ALVES, A. P. S. M.; COELHO, F. A. S. AKISUE, G.; COELHO, M. D. G. Avaliação da atividade inseticida de látex e extratos vegetais frente a culicídeos. **Revista Biociências**, v. 22, n. 1, p. 61-67, 2016.
- AGRAWAL, A. A.; HASTINGS, A. P. Plant Defense by Latex: Ecological Genetics of Inducibility in the Milkweeds and a General Review of Mechanisms, Evolution, and Implications for Agriculture. **Journal of Chemical Ecology**, v. 45, n. 11-12, p. 1004-1018, 2019.
- ALMEIDA, L. S.; COTA, A. L. S.; RODRIGUES, D. F. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: impactos na saúde urbana. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 10, p. 3857-3868, 2020.
- ALMEIDA, S. C. X.; DA-SILVA, A. C. F.; SOUSA, N. R. T.; AMORIM, I. H. F.; LEITE, B. G.; NEVES, K. R. T., & VIANA, G. S. B. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of a triterpene-rich fraction from *Himatanthus drasticus*. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 5: e:7798, 2019.
- ALMEIDA, S. C. X.; MONTEIRO, A. B.; COSTA, G. M.; VIANA, G. S. B. *Himatanthus drasticus*: a chemical and phamacological review of the medicinal species, commonly found in the Brazilian northeastern region. **Brasilian journal of phamacognosy**, v. 27, n. 6, p. 788-793, 2017.
- ALHO, C. J. R. Importância da biodiversidade para a saúde humana: uma perspectiva ecológica. **Estudos avançados**, v. 26, n. 74, p. 151-165, 2012.
- AMARO, M. S.; MEDEIROS FILHO, S.; GUIMARÃES, R. M.; TEÓFILO, M. E. Influência da temperatura e regime de luz na germinação de sementes de janaguba (*Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel.). **Ciência e Agrotecnologia**, v. 30, n. 3, p. 450-457, 2006.
- ANDRADE, J. N.; COSTA NETO, E. M.; BRANDÃO, H. N.; LUCHESE, A. M.; NASCIMENTO NETO, E. B.; PEIXOTO, T. M. Avaliação de extratos de *Phyllanthus acuminatus* Vahl (Phyllantaceae) na mortalidade de larvas de *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762 (Culicidae). **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 5278 - 5295, 2021.
- ANDRADE, P. P.; ARAGÃO, F. J. L.; COLLI, W.; DELLAGOSTIN, O. A.; FINARDI-FILHO, F.; HIRATA, M. H., & ZANETTINI, M. H. B. Use of transgenic *Aedes aegypti* in

Brazil: risk perception and assessment. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 10, p. 766-771, 2016.

ANJOLETTE, A. F. F.; MACORIS, M. L. G. Técnicas para manutenção de *Aedes aegypti* em laboratório. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v. 13, n. 156, p. 19-29, 2016.

ARAÚJO, H. R. C.; CARVALHO, D. O.; IOSHINO, R. S.; COSTA-DA-SILVA, A. L.; CAPURRO, M. L. *Aedes aegypti* control strategies in Brazil: incorporation of new technologies to overcome the persistence of dengue epidemics. **Insects**, v. 6, n. 2, p. 576-594, 2015.

ARAÚJO, V. E. M.; BEZERRA, J. M. T.; AMÂNCIO, F. F.; PASSOS, V. M. A.; CARNEIRO, M. Increase in the burden of dengue in Brazil and federated units, 2000 and 2015: analysis of the Global Burden of Disease Study 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 20, n. 1, p. 205-216, 2017.

ASSUNÇÃO FILHO, J. K. M.; JUSTINO, L. G.; MELO FILHO, L. P.; ROLIM NETO, M. L.; BARROS JÚNIOR, J. B. Relação Saúde Ambiental/Saúde Humana: (Re) Conhecendo o Cenário do Programa Nacional de Vigilância em Saúde Ambiental. **Neurobiologia**, v. 73, n. 3, p. 185-192, 2010.

AZEVEDO, F. R., MACIEL, G. C.; SILVA, G. B. O.; MESQUITA, F. O.; LEITE, A. C. ALVES. Larvicidal activity of native plant extracts from the Araripe National Forest on *Aedes aegypti*. **Journal of Agricultural Science**, v. 1, n. 7, p. 105-114, 2019.

BARCELLOS, C.; MONTEIRO, A. M. V.; CORVALÁN, C.; HELEN C. GURGEL, H.; CARVALHO, M. S.; RAGONI, V, et al. Mudanças climáticas e ambientais e as doenças infecciosas: cenários e incertezas para o Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.18, n.3, p. 285-304, 2009.

BARRETO, C. F.; CAVASIN, G. M.; SILVA, H. H. G.; SILVA, I. G. Estudo das alterações morfo-histológicas em larvas de *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) submetidas ao extrato bruto etanólico de *Sapindus saponaria* Lin (Sapindaceae). **Revista de Patologia Tropical**, v. 35, n. 1, p. 37-57, 2006.

BALDAUF, C. **Ecology, conservation and sustainable management of Janaguba (*Himatanthus drasticus*; Apocynaceae) in the Brazilian Savanna**. 216f. Tese (Doutorado em Biologia Vegetal), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2013.

BELLINATO, T. A.; MARTINS, A. J.; VALLE, D. Fitness evaluation of two Brazilian *Aedes aegypti* field populations with distinct levels of resistance to the organophosphate temephos. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 7, p. 916-922, 2012.

BORASE, H. P.; PATIL, C. D.; SALUNKHE, R. B.; NARKHEDE, C. P.; SURYAWANSHI, R. K.; SALUNKE, B. K.; PATIL, S. V. Mosquito larvicidal and silver nanoparticles synthesis potential of plant latex. **Journal of Entomological and Acarological Research**, v. 46, n. 2, p. 59-65, 2014.

BOYER, S.; CALVEZ, E.; CHOUIN-CARNEIRO, T.; DIALLO, D.; ANNABELLA, F. An overview of mosquito vectors of Zika virus. **Microbes and Infection**, v. 20, n. 11-12, p. 646-660, 2018.

BRASIL, 2021. Orientações técnica para utilização do larvicida Espinosade para o controle de *Aedes aegypti*. NOTA TÉCNICA Nº 10/2021-CGARB/DEIDT/SVS/MS. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/outubro/19-1/nota-tecnica-no-102021-cgarbdeidtsvsmms.pdf>. Acesso em: 01/04/2022.

BRASIL, 2020. Ministério da saúde (MS). 2020. NOTA TÉCNICA Nº 1/2020-CGARB/DEIDT/SVS/MS. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: [https://dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/dengue/SEI_MS%20-%2000013726537%20-%20Nota%20T%C3%A9cnica%20\(1\).pdf](https://dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/dengue/SEI_MS%20-%2000013726537%20-%20Nota%20T%C3%A9cnica%20(1).pdf) acesso em: 03 de fev. 2021.

BRASIL, 2016. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico/adulto e criança**/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 5. ed. - Brasília, p. 58 p. 2016.

BRASIL, 2001. Ministério da Saúde. Dengue, Instruções para Pessoal de Combate ao Vetor - Manual de Normas Técnicas. p. 75, 2001.

BRASIL, 2017. Ministério da Saúde. Orientações técnicas para a utilização do larvicida piriproxifeno (0,5 G) no controle de *Aedes aegypti*. Disponível em: < https://cvs.saude.sp.gov.br/zip/15.%20Of%C3%ADcio%20Circular%2014.2017.GAB.SVS.MS_Nota%20Informativa%20n%C2%BA%20013-2017.pdf Acesso em 7 de maio de 2022.

CATÃO, R. C. **Dengue no Brasil: abordagem geográfica na escala nacional**. São Paulo: Cultura acadêmica, 2012. 175 p.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 10, p. 1885-1886, 2015.

CAMPOS, J. S. C. B.; SILVA, S. W. C.; COSTA, T. P. C.; SILVA, K. M. R. A prevalência dos sorotipos circulantes do vírus da dengue no estado do Piauí no ano de 2011 a 2013. **Portuguese ReonFacema**, v. 4 n. esp, p. 937-951, 2018a.

CAMPOS, F. I.; CAMPOS, D. M. B.; VITAL, A. V.; PAIXÃO, T. F. P. Meio Ambiente, Desenvolvimento e Expansão de Doenças Transmitidas por Vetores. **Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science**, v. 7, n. 2, p. 49-63, 2018b.

CANDIDO, L. P.; BESERRA, E. B. Repellent activity of *Cnidocolus phyllacanthus* Mart. And *Ricinus communis* L. extracts against *Aedes aegypti* L. oviposition behavior. **Biotemas**, v. 28, n. 4. p. 105-112, 2015.

CAO-LORMEAU, V. M.; BLAKE, A.; MONS, S.; LASTÈRE, S.; ROCHE, C.; VANHOMWEGEN, J., & GHAWCHÉ, F. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. **The lancet**, v. 387. n. 10027, p. 1483-1590, 2016.

CAVALCANTE, G. M.; MOREIRA, A. F. C.; VASCONCELOS, S. D. Potencialidade inseticida de extratos aquosos de essências florestais sobre mosca-branca. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 41, n. 1, p. 9-14, 2006.

CHAITHONG, U.; CHOOCHOTE, W.; KAMSUK, K.; JITPAKDI, A.; TIPPAWANGKOSOL, P.; CHAIYASIT, D., & PITASAWAT. Larvicidal effect of pepper plants on *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). **Journal of Vector Ecology**, 31, n. 1, p. 138-144, 2006.

CHANTAWEE, A.; SOONWERA, M. Efficacies of four plant essential oils as larvicide, pupicide and oviposition deterrent agents against dengue fever mosquito, *Aedes aegypti* Linn. (Diptera: Culicidae) **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 8, n. 4, p. 217-225, 2018.

CHAKKARAVARTHY, V. M.; AMBROSE, T.; VINCENT, S.; ARUNACHALAM, R.; PAULRAJ, M. G.; IGNACIMUTHU, S.; et al. Bioefficacy of *Azadirachta indica* (A. Juss) and *Datura metel* (Linn.) leaves extracts in controlling *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). **Journal of Entomology**, v. 8, n. 2, p. 191-197, 2011.

CHAREONVIRIYAPHAP, H.; BANGS, M. J.; SUWONKERD, W.; KONGMEE, M.; CORBEL, V.; RATCHADAWAN NGOEN-KLAN, R. Review of insecticide resistance and behavioral avoidance of vectors of human diseases in Thailand. **Parasites & vectors**, v. 6, n. 280, p. 1-28, 2013.

CHEDIAK, M.; PIMENTA JUNIOR, F. G.; COELHO, G. E.; BRAGA, I. A.; LIMA, J. B. P.; CAVALCANTE, K. R. L. J., & GUEDES, R. N. C. Spatial and temporal country-wide survey of temephos resistance in Brazilian populations of *Aedes aegypti*. **Memórias do instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 5, p. 311-321, 2016.

COLARES, A.V.; CORDEIRO, L. N.; COSTA, J. G. M.; CARDOSO, A. H.; CAMPOS, A. R. Efeito gastroprotetor do látex de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel (Janaguba). **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 20, n. 11/12, p. 34-36, 2008.

CONSOLI, R. A. G. B.; OLIVEIRA, R. L. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil** - Rio de Janeiro: Fiocruz, 1994. 228p.

CUNHA, C. S.; MEDEIROS, W. R.; LIMA JUNIOR, F. A. V.; PEREIRA, S. A. Relação dos indicadores de desigualdade social na distribuição espacial dos casos de Zika Vírus. **Ciência e Saúde Coletiva**, 25, n. 5, p. 1839-1849, 2020.

DEMARCO, D.; KINOSHITA, L. S.; CASTRO, M. M. Laticíferos articulados anastomosados - novos registros para Apocynaceae. **Revista Brasileira de Botânica**, v. 29, n. 1, p. 133-144, 2006.

DEUNER, C.; BORGES, C. B.; ALMEIDA, A. S.; MENEGHELLO, G. E.; TUNES, L. V. M. Ácido jasmônico como promotor de resistência em plantas. **Revista de Ciências Agrárias**, v. 38, n. 3, p. 275-281, 2015.

DIETRICH, F.; STROHSCHOEN, A. A. G.; SCHULTZ, G.; SEBBEN, A. D.; REMPEL, C. Utilização de inseticidas botânicos na agricultura orgânica de Arroio do Meio/RS. **Revista Brasileira de Agrociência**, v. 17, n. 2-4, p. 251-255, 2011.

DJONÚ, P.; RABELO, L. S.; LIMA, P. V. S.; SOUTO, M. V. S. SABADIA, J. A. B.; SUCUPIRA JUNIOR, P. R. G. Objetivos do Desenvolvimento Sustentável e condições de saúde em áreas de risco. **Ambiente & Sociedade**, v. 21, n. e09110, 2018.

ELUMALAI, D. HEMAVATHI, M.; HEMALATHA, P.; DEEPAA, C. V.; KALEENA, P. K. Larvicidal activity of catechin isolated from *Leucas aspera* against *Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi*, and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). **Parasitology Research**, v. 115, n. 3, p. 1203-1212, 2016.

EXCLER, J. L.; SAVILLE, M.; BERKLEY, S.; KIM, J. H. Vaccine development for emerging infectious diseases. **Nature Medicine**, v. 27, n. 4, p. 591-600, 2021.

FERNANDES, D. A.; BARROS, R. P. C.; TELES, Y. C. F.; OLIVEIRA, L. H. G.; LIMA, J. B.; SCOTTI, M. T., & SOUZA, M. F. V. Larvicidal Compounds Extracted from *Helicteres velutina* K. Schum (Sterculiaceae) Evaluated against *Aedes aegypti* L. **Molecules**, v. 24, n. 2315, p. 1-16, 2019.

FRANÇA, W. C. S. C.; SOUZA, A. C. R. L. A.; CORDEIRO, J. A.; CURY, P. M. Analysis of the action of *Himatanthus drasticus* in progression of urethane-induced lung cancer in mice. **Einstein**. v. 9, n. 3, p. 350-353, 2011.

FUNASA – Fundação Nacional de Saúde. **Dengue**: instruções para pessoal de combate ao vetor. Manual de Normas e Técnicas. 3. ed. Brasília, 2001. 84p.

GALLO, D.; NAKANO, O.; SILVEIRA NETO, S.; CARVALHO, R. P. L.; BAPTISTA, G. C.; BERTI FILHO, E., & OMOTO, C. **Entomologia agrícola**. Piracicaba: FEALQ, 2002. v.10, 920 p.

GARCEZ, W. S.; GARCEZ, F. R.; SILVA, L. M. G. E.; SARMENTO, U. C. Substâncias de Origem Vegetal com Atividade Larvicida Contra *Aedes aegypti*. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 3, p. 363-393, 2013.

GARCIA, G. A; HOFFMANN, A. A.; FREITAS, R. M.; VILLELA, D. A. M. *Aedes aegypti* insecticide resistance underlies the success (and failure) of *Wolbachia* population replacement. **Scientific reports**, v. 10, n. 63, p.1-9, 2020.

GE, Y.; LIU, P.; YANG, R.; ZHANG, L.; CHEN, H.; CAMARA, I., & SHI, W. Insecticidal Constituents and Activity of Alkaloids from *Cynanchum mongolicum*. **Molecules**, v. 20, n. 9, p. 17483-17492, 2015.

GENTZ, M. C.; JONES, A.; CLEMENT, H.; KING, G. F. Comparison of the peptidome and insecticidal activity of venom from a taxonomically diverse group of theraphosid spider. **Toxicon**, v. 53, n. 5, p. 496-502, 2009.

GIULIETTI, A. M.; RAPINI, A.; ANDRADE, M. J. G.; QUEIROZ, L. P.; SILVA, J. M. C. (Org.). **Plantas raras do Brasil**. Belo Horizonte, MG: Conservação Internacional, 2009. 496p.

GREGIANINI, T. S.; RANIERI, T.; FAVRETO, C.; NUNES, Z. M. A.; GIANNINI, G. L. T.; SANBERG, N. D., & VEIGA, A. B. G. Emerging arboviruses in Rio Grande do Sul, Brazil: Chikungunya and Zika outbreaks, 2014-2016. **Reviews in Medical Virology**, v. 27, n. 6: e1943, 2017.

GONZÁLEZ-COLOMA, A.; LÓPEZ-BALBOA, C.; SANTANA, O.; REINA, M.; FRAGA, B. M. Triterpene-based plant defenses. **Phytochemistry Reviews**, v. 10, n. 2, p. 245-260, 2011.

GUZMAN, M. G.; EVA HARRIS, E. Dengue. **The lancet**, v. 385, n. 9966, p. 453-465, 2015.

GUZMAN, M. G.; KOURI, G. Dengue haemorrhagic fever integral hypothesis: confirming observations, 1987-2007. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, n. 6, p. 522-523, 2008.

HAYES, E. B. Zika virus outside Africa. **Emerging Infectious Diseases**, v. 15, n. 9, p. 1347-1350, 2009.

HIKAL, W. M.; BAESHEN, R. S.; SAID-AL AHL, H. A. H. Botanical insecticide as simple extractives for pest control. **Cogent Biology**, v. 3, n. 1, p. 1-16, 2017.

HONÓRIO, N.; CÂMARA, D. C. P.; CALVET, G. A.; BRASIL, P. Chikungunya: an arbovirus infection in the process of establishment and expansion in Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 31, n. 5, p. 1-3, 2015.

HOPWOOD, B.; MELLOR, M.; O'BRIEN, G. Sustainable development: Mapping different approaches. **Sustainable Development**, v. 13, s/n, p. 38-52, 2005.

HUBER, F.; REIS, F. H. Técnica Alternativa para Montagem de Insetos em Lâminas Permanentes para Visualização em Microscopia Óptica. **EntomoBrasilis**, v. 4, n. 1, n. 13-19, 2011.

JACOBI, P. R. Educação Ambiental: o desafio da construção de um pensamento crítico, complexo e reflexivo. **Educação e Pesquisa**, v. 31, n. 2, p. 233-250, 2005.

KEESING, F.; HOLT, R. D.; OSTFELD, R. S. Effects of species diversity on disease risk. **Ecology Letters**, v. 9, n. 4, p. 485-498, 2006.

KINDHAUSER, M. K.; ALLEN, T.; FRANK, V.; SANTHANA, R. S.; DYE, C. Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 9, p. 675-686, 2016.

KITAJIMA, S.; AOKI, W.; SHIBATA, D.; NAKAJIMA, D.; SAKURAI, N.; YAZAKI, K., & YANO, A. Comparative multi-omics analysis reveals diverse latex-based defense strategies against pests among latex-producing organs of the fig tree (*Ficus carica*). **Planta**, v. 247, n. 6, p. 1423-1438, 2018.

- KITAJIMA, S.; TAIRA, T.; ODA, K.; YAMATO, K. T.; INUKAI, Y.; HORI, Y. Comparative study of gene expression and major proteins function of laticifers in lignified and unligified organs of mulberry. **Planta**, v. 235, n. 3, p. 589-601, 2012.
- KONNO, K. Plant latex and other exudates as plant defense systems: Roles of various defense chemicals and proteins contained therein. **Phytochemistry**, v. 72, n. 13, p. 1510-1530, 2011.
- KUMAR, S.; WARIKOO, R. WAHAB, N. Larvicidal potential of ethanolic extracts of dried fruits of three species of peppercorns against different instars of an Indian strain of dengue fever mosquito, *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). **Parasitology research**, v. 107, n. 4, p. 901-907, 2010.
- LEITE, G. O.; PENHA, A. R. S.; SILVA, G. Q.; COLARES, A. V.; RODRIGUES, F. F. G.; COSTA, J. G. M., & CAMPOS, A. R. Gastroprotective effect of medicinal plants from Chapada do Araripe, Brazil. **Journal of Young Pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 54-56, 2009.
- LEWINSOHN, T. M. The geographical distribution of plant latex. **Chemoecology**, v. 2, p. 64-68, 1991.
- LIMA, E. P.; OLIVEIRA FILHO, A. M.; LIMA, J. W. O.; RAMOS JÚNIOR, A. N.; CAVALCANTI, L. P. G.; PONTES, R. J. S. Resistência do *Aedes aegypti* ao Temefós em Municípios do Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3, p. 259-263, 2006.
- LIMA NETO, A. S.; NASCIMENTO, O. J.; SOUSA, G. S.; LIMA, J. W. O. Dengue, zika e chikungunya - desafios do controle vetorial frente à ocorrência das três arbovirose - parte II. **Revista Brasileira Em Promoção Da Saúde**, v. 29, n. 4, p. 463-470, 2016.
- LIMA-CAMARA, T. N. Emerging arboviruses and public health challenges in Brazil. **Revista de saúde pública**, v. 50, n. 36, p. 1-7, 2016.
- LOWE, R.; BARCELLOS, C.; BRASIL, P.; CRUZ, O. G.; HONÓRIO, N. A.; KUPER, H.; CARVALHO, M. S. The Zika Virus Epidemic in Brazil: From Discovery to Future Implications. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 96, p. 1-18, 2018.
- LOWE, R.; LEE, S. A.; REILLY, K. M. O.; BRADY, O. J.; BASTOS, L.; CARRASCO-ESCOBAR, G., & GASPARRINI, A. Combined effects of hydrometeorological hazards and urbanisation on dengue risk in Brazil: a spatiotemporal modelling study. **Lancet Planet Health**, v. 5, n. 1, p. 209-219, 2021.
- LUCETTI, D. L.; LUCETTI, E. C. P.; BANDEIRA, M. A. M.; VERAS, H. N. H.; SILVA, A. H.; LEAL, L. K. A. M., & VIANA, G. B. Anti-inflammatory effects and possible mechanism of action of lupeol acetate isolated from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. **Journal of Inflammation**, v. 7, n. 60, p. 60-71, 2010.
- LUZ, H. S.; SANTOS, A. C. G.; LIMA, F. C.; MACHADO, K. R. G. Prospecção fitoquímica de *Himatanthus drasticus* Plumel (Apocynaceae), da mesorregião leste maranhense. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 3, p. 657-662, 2014.

- MACIEL, I. J.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. B.; MARTELLI, C. M. T. Epidemiologia e desafios no controle do dengue. **Revista de Patologia Tropical**, v. 37, n. 2, p. 111-130, 2008.
- MACIEL, M. V.; MORAIS, S. M.; BEVILAQUA, C. M. L.; AMÓRA, S. S. A. Extratos vegetais usados no controle de dípteros vetores de zoonoses. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 12, n. 1, p. 105-112, 2010.
- MACIEL-DE-FREITAS, R.; AVENDANHO, F. C.; SANTOS, R.; SYLVESTRE, G.; ARAÚJO, S. C.; LIMA, J. B. P., & VALLE, D. Undesirable Consequences of Insecticide Resistance following *Aedes aegypti* Control Activities Due to a Dengue Outbreak. **PLOS ONE**, v. 9, n. 3: e92424, 2014.
- MACORIS, M. L. G.; ANGRIGHETTI, M. T. M.; GLASSER, C. M.; GARBELOTI, V. C.; CIRINO, V. C. B. Alteração da resposta de suscetibilidade de *Aedes aegypti* a inseticidas organofosforados em municípios do Estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 33, n. 5, p. 521-522, 1999.
- MARQUES, G. R. A. M.; CHAVES, L. S. M.; SERPA, L. L. N.; ARDUÍNO, M. B.; CHAVES, F. J. M. Public drinking water supply and egg laying by *Aedes aegypti*. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 3, p. 1-8, 2013.
- MARTENS, S.; MITHOFFER, A. Flavones and flavone synthases. **Phytochemistry**. v.66, n. 20, p.2399-2407, 2005.
- MATOS, F. J. A. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 3a Ed. Fortaleza, CE: Universidade Federal do Ceará, 2009. 150 p.
- MCMICHAEL, A. J.; FRIEL, S.; NYONG, A.; CORVALAN, C. Global environmental change and health: impacts, inequalities, and the health sector. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 336, n. 7637, p. 191-194, 2008.
- MÉNDEZ, F.; BARRETO, M.; ARIAS, J. F.; RENGIFO, G.; MUÑOZ, J.; BURBANO, M. E.; PARRA, B. Human and mosquito infections by dengue viruses during and after epidemics in a dengue-endemic region of Colombia. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 74, n. 4, p. 678-683, 2006.
- MITHOFER, A.; BOLAND, W. Plant Defense Against Herbivores: Chemical Aspects. **Annual Review of Plant Biology**, v. 63, n. 1, p. 431-450, 2012.
- MONTEIRO, F. J. C.; CARVALHO, J. C. T.; SOUTO, R. N. P. Distribuição da Oviposição e Dinâmica Temporal do *Aedes aegypti* (Linnaeus) por Meio de Ovitampas. **EntomoBrasilis**, v. 7, n. 3, p. 188-192, 2014.
- MORAIS, F. S.; CANUTO, K. M.; RIBEIRO, P. R. V.; SILVA, A. B.; PESSOA, O. D. L.; FREITAS, C. D. T., & RAMOS, M. V. Chemical profiling of secondary metabolites from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel latex with inhibitory action against the enzymes α -amylase and α -glucosidase: *In vitro* and *in silico* assays. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 253: 112644, 2020.

MORAIS, F. S.; CANUTO, K. M.; RIBEIRO, P. R. V.; SILVA, A. B.; PESSOA, O. D. L.; FREITAS., & RAMOS, M. V. Insecticidal Compound from *Himatanthus drasticus* Latex against Cowpea Infestation by *Callosobruchus maculatus* (Coleoptera: Chrysomelidae). **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v. 69, n. 17, p. 5049-5058, 2021.

MOURA, D. F.; ROCHA, T. A.; BARROS, D. M.; SILVA, M. M.; LIRA, M. A. C.; SOUZA, T. G. S., & SILVA, M. V. Evaluation of the cytotoxicity, oral toxicity, genotoxicity, and mutagenicity of the latex extracted from *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel (Apocynaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 253, n. 112567, 2020.

MOUSINHO, K. C.; OLIVEIRA, C. C.; FERREIRA, J. R. O.; CARVALHO, A. A.; MAGALHÃES, H. I. F.; BEZERRA, D. P., & MORAES, M. O. Antitumor effect of laticifer proteins of *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel - Apocynaceae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 421-426, 2011.

MULLER, D. A.; DEPELSENAIRE, A. C. I.; YOUNG, P. R. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 215, n. 2, p. 89-95, 2017.

MUSTAFA, M. S.; RASOTGI, V.; JAIN, S.; GUPTA, V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medicine Journal Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p. 67-70. 2015.

NASCIMENTO, E. M.; AQUINO, P. E. A.; PEREIRA, N. L. F.; ANDRADE, J. C.; OLIVEIRA, C. D. M.; GUEDES., & VERAS, H. N. H. Estudo fitoquímico e potencial antibacteriano do látex de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel. **Biota Amazônia**, v. 8, n. 4, p. 28-32, 2018.

NEVES FILHO, N.; SILVA, C. A.; BRUSTEIN, V. P.; SANTOS, F. A.; ALVES, L. C.; SRIVASTAVA, R. M. Improved microwave-mediated synthesis of 3-(3-aryl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) propionic acids and their larvicidal and fungal growth inhibitory properties. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**. v. 57, n. 8, p. 819-825, 2009.

NDEFFO-MBAH, M. L.; PARPIA, A. S.; GALVANI, A. P. Mitigating Prenatal Zika Virus Infection in the Americas. **Annals of Internal Medicine**, v. 165, n. 8, p. 551-559, 2016.

NOWAK, R. G.; RAGONHA, F. H. A evolução e potencialização do *Aedes aegypti* em relação às doenças no Brasil e no estado do Paraná. **Arquivos do mudi**, v. 22, n. 1, p. 48 - 78, 2018.

OLIVEIRA, G. L.; CARDOSO, S. K.; LARA JÚNIOR, C. R.; VIEIRA, T. M.; GUIMARÃES, E. F.; FIGUEIREDO, L. S & KAPLAN, M. A. C. Chemical study and larvicidal activity against *Piper aduncum* essential oil *Aedes aegypti* L. (Piperaceae). **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 85, n. 4, p. 110-118, 2013.

OLIVEIRA, J. L.; CAMPOS, E. V. R.; BAKSHIC, M.; ABHILASHC P. C.; FRACETO, L. F. Application of nanotechnology for the encapsulation of botanical insecticides for sustainable agriculture: Prospects and promises. **Biotechnology Advances**, v. 32, n. 8, p. 1550-1561, 2014.

- OLIVEIRA, R. M. A. B.; ARAÚJO, F. M. C.; CAVALCANTI, L. P. G. Aspectos entomológicos e epidemiológicos das epidemias de dengue em Fortaleza, Ceará, 2001-2012. **Epidemiologia e Serviço de Saúde**, v. 27, n. 1: e201704414, 2018.
- OLIVEIRA, S. R.; CALEFFE, R. R. T.; CONTE, H. Chemical control of *Aedes aegypti*: a review on effects on the environment and human health. **Revista do Centro do Ciências Naturais e Exatas**, v. 21, n. 3, p. 240-247, 2017.
- PAIXÃO, E. S.; BARRETO, F.; TEIXEIRA, M. G.; COSTA, M. C. N.; RODRIGUES, L. C. History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. **American Journal of Public Health**, v. 106, n. 4, p. 606-612, 2016.
- PATIL, C. D.; BORASE, H. P.; PATIL, S. V.; SALUNKHE, R. B.; SALUNKE, B. K. Larvicidal activity of silver nanoparticles synthesized using *Pergularia daemia* plant latex against *Aedes aegypti* and *Anopheles stephensi* and nontarget fish *Poecillia reticulata*. **Parasitology Research**, v. 111, n. 2, p. 555-562, 2012a.
- PATIL, C. D.; PATIL, S. V.; BORASE, H. P.; SALUNKE, B. K.; SALUNKHE, R. B. Larvicidal activity of silver nanoparticles synthesized using *Plumeria rubra* plant latex against *Aedes aegypti* and *Anopheles stephensi*. **Parasitology Research**, v. 110, n. 5, p. 1815-1822, 2012b.
- PEREIRA-TORRES, E. C. P. **Atividade larvicida de *Piper alatipetiolatum* E *Piper purusianum* contra *Aedes albopictus* SKUSE, 1894 (DIPTERA: CULICIDAE)**. 48 f. Monografia (Graduação em Ciências Biológicas), Universidade Estadual do Amazonas - UEA, Manaus, AM, 2018.
- PERUMALSAMY, H.; JANG, M. J.; KIM, J. R.; KADARKARAI, M.; AHN, Y. J. Larvicidal activity and possible mode of action of four flavonoids and two fatty acids identified in *Millettia pinnata* seed toward three mosquito species. **Parasit Vectors**, v. 8, n. 237, p. 1-14, 2015.
- POTT, C. M.; ESTRELA, C. C. Histórico ambiental: desastres ambientais e o despertar de um novo pensamento. **Estudos avançados**, v. 31, n. 89, p. 271-283, 2017.
- POULIN, R.; FORBES, M. Meta-analysis and research on host-parasite interactions: past and future. **Evolutionary Ecology**, v. 26, n. 5, p.1169-1185, 2012.
- RAJKUBERAN, C.; PRABUKUMAR, S.; MUTHUKUMAR, K.; SATHISHKUMAR, G.; SIVARAMAKRISHNAN, S. *Carica papaya* (Papaya) latex: a new paradigm to combat against dengue and filariasis vectors *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). **3 Biotech**, v. 8, n. 83, p. 1-10, 2018.
- RAJKUBERAN, C.; SATHISHKUMAR, G.; PRABUKUMAR, S.; MUTHUKUMAR, K.; SIVARAMAKRISHNAN, S. Intrinsic studies of *Euphorbia antiquorum* L. latex extracts against human bacterial pathogens and mosquito vector *Aedes aegypti*, *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 10, p. 75-82, 2017.

RALAPANAWA, U.; KULARATNE, S. *Aedes* - One Mosquito Species, A Few Serious Diseases. **Science Forecast**, v. 1, n. 1, 2020.

RAMANIBAI, R.; PARTHIBAN, E.; BOOTHAPANDI, M. Effect of seed kernel aqueous extract from *Annona squamosa* against three mosquito vectors and its impact on non-target aquatic organisms. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**. v. 6, n. 9, p. 741-745, 2016.

RAMOS, M. V.; BANDEIRA, G. P.; FREITAS, C. D. T.; NOGUEIRA, N. A. P.; ALENCAR, N. M. N.; SOUSA, P. A. S.; CARVALHO, A. F. U. Latex constituents from *Calotropis procera* (R. Br.) display toxicity upon egg hatching and larvae of *Aedes aegypti* (Linn.). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 5, p. 503-510, 2006.

RAMOS, M. V.; PEREIRA, D. A.; SOUZA, D. P.; ARAÚJO, E. S.; FREITAS, C. D. T.; CAVALHEIRO, M. G., & CARVALHO, A. F. U. Potential of laticifer fluids for inhibiting *Aedes aegypti* larval development: evidence for the involvement of proteolytic activity. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 6, p. 805-812, 2009.

RAMOS, M. V.; DEMARCO, D.; SOUZA, I. C. C.; FREITAS, C. D. T. Laticifers, Latex and Their Role in Plant Defence. **Trends in Plant Science**, v. 24, n. 6, p. 553-567, 2019.

RAPINI, A. Taxonomy “under construction”: advances in the systematics of Apocynaceae, with emphasis on the Brazilian Asclepiadoideae. **Rodriguésia**, v. 63, n. 1, p. 75-88, 2012.

REITER, P.; AMADOR, M. A.; COLON, N. Enhancement of the CDC ovitrap with hay infusions for daily monitoring of *Aedes aegypti* populations. **Journal of the American Mosquito Control Association**, v.7, n.1, p.52-55, 1991.

REY, L. **Bases da parasitologia médica**. 3°. ed.-Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2010. 427 p.

REIS, C. A.; FLORENTINO, H. O.; CÓLON, D.; ROSA, S. R. F.; CANTANE, D. R. Uma abordagem das técnicas de linearização exata para análise da dinâmica populacional do mosquito *Aedes aegypti*. **Biociências Matemáticas**, v. 299, p. 51-57, 2018.

RODRIGUES, E.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; PIRES, J. M. Perfil farmacológico e fitoquímico de plantas indicadas pelos caboclos do Parque Nacional do Jaú (AM) como potenciais analgésicos. Parte 1. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 6, p. 981-991, 2010.

RODRIGUES, F. **Homem, trabalho e meio ambiente: desenvolvimento e sustentabilidade**. 104f. Dissertação. (Mestrado em Direito) - Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul-RS, 2009.

ROEL, A. R. Utilização de plantas com propriedades inseticidas: uma contribuição para o Desenvolvimento Rural Sustentável. **Revista Internacional de Desenvolvimento Local**, v.1, n. 2, p.43-50, 2001.

SANTOS, C. H. F. **Condições ambientais e transmissão de malária e dengue: um estudo das percepções dos moradores do entorno sul da reserva florestal ducke - Manaus-AM**.

Dissertação (Mestrado em Ciências do Ambiente e Sustentabilidade da Amazônia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus AM, 2009.

SANTOS, C. R.; RODOVALHO, C. M.; JABLONKA, W.; MARTINS, A. J.;3, LIMA, J. B. P.; DIAS, L. S., & ATELLA, G. C. Insecticide resistance, fitness and susceptibility to Zika infection of an interbred *Aedes aegypti* population from Rio de Janeiro, Brazil. **Parasites Vectors**, v. 13, n. 293, p. 1-14, 2020.

SANTOS, G. J. L.; FERREIRA, T. C.; RODRIGUES, A. L. M.; FREITAS, J. C. C.; MORAIS, S. M.; GIRÃO, V. C. C.; NUNES-PINHEIRO, D. C. S. Involvement of mast cells, CD68+ and VEGF+ expressions in response to *Himatanthus drasticus* commercial latex in mice wound healing model, **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 69, n. 3, p. 513-522, 2017.

SANTOS, G. J. L.; OLIVEIRA, E. S.; PINHEIRO, A. D. N.; COSTA, P. M.; FREITAS, J. C. C.; SANTOS, F. G. A., & NUNES-PINHEIRO, D. C. S. *Himatanthus drasticus* (Apocynaceae) latex reduces oxidative stress and modulates CD4+, CD8+, FoxP3+ and HSP-60+ expressions in Sarcoma 180- bearing mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 220, s/n, p. 159-168, 2018.

SCHALLER, A. **Induced plant resistance to herbivore**. Springer, University of Hohenheim. Germany, 2008. 462 p.

SILVA, H. H. G.; SILVA, I. G.; SANTOS, R. M. G.; RODRIGUES FILHO, E. ELIAS, C. N. Larvicidal activity of tannins isolated of *Magonia pubescens* St. Hil. (Sapindaceae) against *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 37, n. 5, p. 396-399, 2004.

SILVA, J. B. **Influência do extrativismo da casca do caule sobre o sucesso reprodutivo pré-emergente de *Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel (Apocynaceae) e *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. (Fabaceae, Mimosoidae)**. 56f. Dissertação (Mestrado em Ecologia) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, 2013.

SILVA, M. B. A.; ALMEIDA, L. A. N.; NUNES, N. P. S.; FERREIRA, G. M. O. G.; QUININO, L. R. M.; LOPES, K. A. M.; BRITO, M. I. B. S. Utilização do levantamento rápido de índice para *Aedes aegypti* (LIRAA) como ferramenta de vigilância à introdução do vírus Chikungunya em Recife. **Brazilian Journal of health Review**, v. 3, n. 1, p. 936-954, 2020.

SILVA, N. M.; TEIXEIRA, R. A. G.; CARDOSO, C. G.; SIQUEIRA JUNIOR, J. B.; COELHO, G. E.; OLIVEIRA, E. S. F. Vigilância de chikungunya no Brasil: desafios no contexto da Saúde Pública. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 3, p. 1-10, 2018.

SILVA, S. L. D.; GUALBERTO, S. A.; CARVALHO, K. S.; FRIES, D. D. Avaliação da atividade larvicida de extratos obtidos do caule de *Croton linearifolius* Mull. Arg. (Euphorbiaceae) sobre larvas de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae). **Revista Biotemas**, v. 27, n. 2, p. 79-85, 2014.

SILVA, T. S. A.; NASCIMENTO, J. E. C.; PORSANI, M. V.; GIACOMIN, L. L.; POLTRONIERI, A. S.; ZAWADNEAK, M. A. C., & BARATTO, L. C. Potencial inseticida

- de plantas medicinais encontradas na Amazônia Central contra o pulgão-da-couve *Brevicoryne brassicae* (L.) (Hemiptera: Aphididae). **EntomoBrasilis**, v. 10, n. 2, p. 106-111, 2017.
- SILVA, W. J. **Atividade larvicida do óleo essencial de plantas existentes no Estado de Sergipe contra *Aedes aegypti* L.** 81f. Dissertação (Mestrado em Desenvolvimento e Meio Ambiente) – Universidade Federal de Sergipe. São Cristóvão-SE, 2006.
- SOARES, F. P.; ALMEIDA, F. S.; MIRANDA, C. C.; CARVALHO, P. H. L.; ROMERO, N. R.; BANDEIRA, M. A. M. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de leite de janaguba (*Himatanthus drasticus* (Mart.) Plumel) em Fortaleza - Ceará. **Revista Brasileira Plantas Medicinai**s, v. 18, n. 2, p. 399-407, 2016.
- SOMANI, H.; MALIKB, S.; KUMBHATA, S.; JOSHI, V.; KHUNTD, R. C.; PARKASHA, V. Isolation and characterisation of triterpenoids from bioactive fraction of latex of *Euphorbia caducifolia* Haines (Family Euphorbiaceae). **Chemistry & Biology Interface**, v. 7, n. 4, p. 236-244, 2017.
- SONG, B. H.; YUN, S. I.; WOOLLEY, M.; LEE, Y, M. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 308, s/n, p. 50-64, 2017.
- SOUZA, V. C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG II.** 2.ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008. 704 p.
- SPINA, A. P.; BITTRICH, V.; KINOSHITA, L. S. Typifications, new synonyms and a new combination in *Himatanthus* (Apocynaceae). **Taxon**, v. 62, n. 6, p. 1304-1307, 2013.
- SPINA, A. P. **Estudos taxonômico, micro-morfológico e filogenético do gênero *Himatanthus* Willd. Ex Schult. (Apocynaceae: Rauvolfioideae - Plumerieae).** 191f. Tese (Doutorado em Biologia Vegetal) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
- SPRENGER, L. K.; VANHONI, M. S.; GIESE, E. G.; SANTOS, J, N.; MOLENTO, M. B. Efeito acaricida *in vitro* do extrato hidroalcoólico de *Himatanthus sucuuba* contra *Rhipicephalus microplus*. **Archives of Veterinary Science**, v. 21, n. 2, p. 64-74, 2016.
- STANGARLIN, J. R.; KUHN, O. J.; TOLEDO, M. V.; PORTZ, R. L.; SCHWAN-STRADA, K. R. F.; PASCHOLATI, S. F. A defesa vegetal contra fitopatógenos. **Scientia Agraria Paranaensis**, v. 10, n. 1, p. 18-46, 2011.
- STAUF, C. B.; SHEN, S. H.; SONG, Y.; GORBATSEVYCH, O.; ASARE, E.; FUTCHER, B., & WIMMER, E. Extensive recoding of dengue virus type 2 specifically reduces replication in primate cells without gain-of-function in *Aedes aegypti* mosquitoes. **PLOS ONE**, v. 13, n. 9: e0198303, 2018.
- STEPHENS, P. R.; ALTIZER, S.; SMITH, K. F.; AGUIRRE, A. A.; BROWN, J. H.; BUDISCHAK, S. A.; POULIN, R. The macroecology of infectious diseases: a new perspective on global-scale drivers of patógenas distribution and impacts. **Ecology Letters**, v. 19, n. 9, p. 1159-1171, 2016.

SUTININGSIH, D.; MUSTOFA, M.; SATOTO, T. B. T.; MARTONO, E. Morphological and histological effects of bruceine a on the larvae of *Aedes aegypti* Linnaeus (Diptera: Culicidae). **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 11, n. 10, p. 422-427, 2018.

TAIZ, L.; ZEIGER, E.; MOLLER, I. M.; MURPHY, A. **Fisiologia e Desenvolvimento Vegetal**. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 858 p.

TAUIL, P. L. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Caderno de saúde pública**, v. 18, n. 3, p. 867-871, 2002.

TAUIL, P. L. Condições para a transmissão da febre do vírus chikungunya. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 773-774, 2014.

TIMERMAN, A.; NUNES, E.; LUZ, K. **Dengue no Brasil: doença urbana**. 1.ed. - São Paulo: Limay, 2012. 190 p.

TORII, S.; ORBA, Y.; SASAKI, M.; TABATA, K.; WADA, Y.; CARR, M., & SAWA, H. Factors are recruited during chikungunya virus infection and are required for the intracellular viral replication cycle. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n. 23, p. 7941-7957, 2020.

VALLE, D.; BELLINATO, D. F.; VIANA-MEDEIROS, P. F.; LIMA, J. B. P.; MARTINS JUNIOR, A. J. Resistance to temephos and deltamethrin in *Aedes aegypti* from Brazil between 1985 and 2017. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, n. 13: e180544, 2019.

VALOTTO, C. F. B.; SILVA, H. H. G.; CAVASIN, G.; GERIS, R.; RODRIGUES FILHO, E. SILVA, I. G. Alterações ultraestruturais em larvas de *Aedes aegypti* submetidas ao diterpeno labdano, isolado de *Copaifera reticulata* (Leguminosae), e à uma fração rica em taninos de *Magonia pubescens* (Sapindaceae). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 2, p. 194-200, 2011.

VAN DEN BERG, H. Global Status of DDT and Its Alternatives for use in vector control to prevent disease. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 11, p. 1656-1663, 2009.

VENDRAMIM, J. D.; CASTIGLIONI, E. Aleloquímicos, resistência e plantas inseticidas. p. 113-128. In: GUEDES, J. C.; COSTA, I. D; CASTIGLIONI, E (Org.). **Bases e técnicas do manejo de insetos**. Santa Maria: UFSM/CCR/DFS; Pallotti, 2000. 248 p.

VEIGA, J. E. **Desenvolvimento Sustentável: o desafio do século XXI**. 3. ed. Rio de Janeiro: Garamond, 2008. 220 p.

VIMAL, J. B.; DAS, S. S. M. *Euphorbia antiquorum* latex and its mosquitocidal potency against *Aedes aegypti*. **Journal of Entomology and Zoology Studies**, v. 2, n. 6, p. 267-269, 2014.

VITAL, F. A. Z.; SOUZA, V. T.; MANSANARES, M. E. A família Apocynaceae Juss. no município de Lavras, Minas Gerais. **Scientific Electronic Archives**, v. 10, n. 2, p. 15-25, 2017.

WARIKOO, R.; KUMAR, S. Impact of *Argemone mexicana* extracts on the cidal, morphological, and behavioral response of dengue vector, *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). **Parasitology research**, v. 112, n. 10, p. 3477-3484, 2010.

WILDER-SMITH, A.; OOI, E. E.; HORSTICK, O.; WILLS, B. Dengue. **The Lancet**, v. 393, n. 10169, p. 350-363, 2019.

XAVIER, S. C. C.; ROQUE, A. L. R.; LIMA, V. S.; MONTEIRO, K. J. L.; OTAVIANO, J. C. R.; SILVA, L. F. C. F.; JANSEN, A. M. Lower Richness of Small Wild Mammal Species and Chagas Disease Risk. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 5, p. e1647, 2012.

ZARA, A. L. S. A.; SANTOS, S. M.; FERNANDES-OLIVEIRA, E. S.; CARVALHO, R. G.; COELHO, G. E. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. **Epidemiologia e Serviço de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 391-404, 2016.

ZOMBINI E. V.; PELICIONI, M.C. F. **Saneamento básico para saúde integral e a conservação do ambiente**. In: PHILIPPE JÚNIOR, A, PELICIONI, M. C. F. (Eds.) *Educação Ambiental e Sustentabilidade*. 2. ed. São Paulo: Manole, 2014. p. 237-258.