



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ADEILSON PIMENTEL RABELO

**POTENCIAL REPELENTE, ADULTICIDA E LARVICIDA DO ÓLEO
ESSENCIAL DE *Philodendron megalophyllum* Schott CONTRA
Aedes (Stegomyia) aegypti (LINNAEUS)**

Macapá
2025

ADEILSON PIMENTEL RABELO

**POTENCIAL REPELENTE, ADULTICIDA E LARVICIDA DO ÓLEO
ESSENCIAL DE *Philodendron megalophyllum* Schott CONTRA
Aedes (Stegomyia) aegypti (LINNAEUS)**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Amapá,
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Raimundo
Nonato Picanço Souto

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Alves
Soares Cruz

Macapá
2025

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
UNIFAP**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central/UNIFAP-Macapá-AP
Elaborado por Cristina Fernandes – CRB-2 / 1569

R114p Rabelo, Adeilson Pimentel.

Potencial repelente, adulticida e larvicida do óleo essencial de *Philodendron megalophyllum* Schott Contra *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) / Adeilson Pimentel Rabelo. - Macapá, 2025.

1 recurso eletrônico.
88 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Amapá- UNIFAP, Coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Macapá, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Raimundo Nonato Picanço Souto.

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Alves Soares Cruz.

Modo de acesso: World Wide Web.

Formato de arquivo: Portable Document Format (PDF).

1. *Philodendron megalophyllum*, *Ae. aegypti*. 2. Biorracional. 3. Docking Molecular. I. Souto, Raimundo Nonato Picanço, orientador. II. Cruz, Rodrigo Alves Soares, coorientador. III. Universidade Federal do Amapá- UNIFAP. IV. Título.

CDD 23. ed. – 615.321

RABELO, Adeilson Pimentel. **Potencial repelente, adulticida e larvicida do óleo essencial de *Philodendron megalophyllum* Schott Contra *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus)**. Orientador: Prof. Dr. Raimundo Nonato Picanço Souto. Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Alves Soares Cruz. 2025. 88 f. Dissertação (Mestrado) - Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Amapá - UNIFAP, Macapá, 2025.

ADEILSON PIMENTEL RABELO

**POTENCIAL REPELENTE, ADULTICIDA E LARVICIDA DO ÓLEO
ESSENCIAL DE *Philodendron megalophyllum* Schott CONTRA
Aedes (Stegomyia) aegypti (LINNAEUS)**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Amapá,
como parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Data de Aprovação: 18/12/2025



Documento assinado digitalmente

RAIMUNDO NONATO PICANÇO SOUTO

Data: 16/01/2026 11:57:41-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Orientador(a) – Prof. Dr. Raimundo Nonato Picanço Souto
Universidade Federal do Amapá- UNIFAP**



Documento assinado digitalmente

ADRIANA MACIEL FERREIRA

Data: 16/01/2026 21:19:49-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Avaliador 1 – Profa. Dra. Adriana Ferreira Maciel
Universidade Federal do Amapá- UNIFAP**



Documento assinado digitalmente

VICTOR HUGO DE SOUZA MARINHO

Data: 16/01/2026 20:19:24-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Avaliador 2 – Prof. Dr. Victor Hugo de Souza Marinho
Universidade Federal do Amapá- UNIFAP**

Maria dos Anjos - Tita (*In Memoriam*)

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos às pessoas que colaboraram direta ou indiretamente para o desenvolvimento desta dissertação:

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Raimundo Nonato Picanço Souto e Prof. Dr. Rodrigo Alves Soares Cruz, expresse minha gratidão. Agradeço pela confiança em meu trabalho e pela orientação, que foram fundamentais para a realização desta pesquisa.

Aos membros da banca examinadora da qualificação, Prof. Dr. Cleydson Breno e Profa. Dra. Ana Eliza Oliveira, por terem aceitado participar da minha qualificação, pelo tempo dedicado à leitura do projeto e pelas contribuições.

Aos professores das disciplinas cursadas durante o mestrado, que foram essenciais para a compreensão e desenvolvimento da dissertação: Profa. Dra. Lilian Solo, Prof. Dr. Caio Fernandes, Prof. Dr. Irlon Maciel, Profa. Dra. Ana Eliza Oliveira, Prof. Dr. Gabriel Araújo e Profa. Dra. Lorane Hage. Seus ensinamentos ampliaram minha visão.

As colaborações que foram essenciais: à Karen Carmo pela ajuda nos experimentos e pela amizade que construímos; ao Dr. Vitor Marinho (e amigo), do Laboratório de Biocatálise, pelo auxílio na preparação das concentrações; à Dra. Iracirema Sena e Dra. Adriana Maciel, do Laboratório de Pesquisa em Fármacos, pelo apoio na análise morfológicas das larvas; à Profa. Dra. Lorane Hage, pela parceria na análise de docking molecular, e à Inana Fauno (Laboratório de Biocatálise), pela ajuda na análise dos dados. Agradeço também ao Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais (LTPN) da Universidade Federal Fluminense (UFF) pela parceria na análise química do óleo essencial.

Aos meus colegas e amigos do grupo de pesquisa do Laboratório de Arthropoda (ARTHROLAB): Erique, pela parceria na escrita do artigo de revisão sistemática; a Sarah, a Jackson e à Paloma, que sempre se disponibilizaram para ajudar nos experimentos. Ao Ervison David, pela amizade, e pela colaboração no artigo de revisão sistemática. À Karen Carmo, por ser mais que uma colega de laboratório, uma amiga, que me ajudou em todos os experimentos *in vivo*.

Por fim, agradeço à minha família. Ao meu pai, Aldenor Rabelo, que não mediu esforços para a coleta da planta. À minha mãe, Maria Paulina Melo, por todas as orações, apoio incondicional e por sempre acreditar que daria certo. À minha sogra,

Solange Figueiredo, pela confiança em mim. E, de forma muito especial, ao meu esposo, David Figueiredo. Obrigado por me incentivar, me apoiar incondicionalmente e por sempre acreditar no meu potencial, mesmo quando eu estava desmotivado; você me deu forças para continuar. Sem vocês, eu não teria chegado até aqui.

Esta pesquisa foi financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através da concessão de bolsa de mestrado vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF).

Introdução: O *Aedes aegypti* é um vetor de arboviroses de grande impacto na saúde pública global, como dengue, zika, chikungunya e febre amarela. A resistência crescente aos inseticidas sintéticos e os efeitos ecotoxicológicos associados ao seu uso intensificam a busca por alternativas naturais, seguras e eficazes. **Objetivo:** Com base no uso etnobotânico das raízes de *Philodendron megalophyllum* por comunidades ribeirinhas da Amazônia, esta pesquisa teve como objetivo avaliar o potencial repelente, aduictida e larvica da OE extraída das raízes adventícias da espécie frente ao mosquito *Ae. aegypti*, integrando análises químicas, biológicas e *in silico*. **Material e Métodos:** O OE foi obtido por hidrodestilação, apresentando rendimento de 0,146%, e caracterizado por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), que identificou 15 compostos majoritariamente sesquiterpênicos, com destaque para 5-epi-7-epi- α -eudesmol (66,6%), α -pineno (5,3%) e 10-epi- γ -eudesmol (5,3%). **Resultados e Discussão:** Nos bioensaios, o OE demonstrou atividade repelente, promovendo proteção por até 180 minutos, com relação dose-resposta positiva, sendo a concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$ a mais eficaz. Na atividade aduictida, observou-se forte dependência temporal: a CL_{50} reduziu de 2176,5 $\mu\text{g/mL}$ (15 min) para 457,5 $\mu\text{g/mL}$ (60 min), enquanto a CL_{90} diminuiu de 4244,3 $\mu\text{g/mL}$ para 1169,3 $\mu\text{g/mL}$, evidenciando aumento da eficácia com o tempo de exposição. Na atividade larvica, a CL_{50} passou de 203,98 $\mu\text{g/mL}$ (167,85-263,91) em 24 horas para 89,72 $\mu\text{g/mL}$ (64,80-112,77) em 48 horas, e a CL_{90} reduziu de 424,11 $\mu\text{g/mL}$ (339,60-600,89) para 241,28 $\mu\text{g/mL}$ (204,63-301,23). As análises morfológicas por microscopia eletrônica de varredura e óptica revelaram alterações estruturais nas larvas tratadas, como deformações cuticulares, escurecimento, encurtamento abdominal e desorganização tecidual, sugerindo interferência na integridade celular e nos processos fisiológicos vitais. A investigação *in silico* mostrou que os compostos majoritários 5,7-Diepi- α -eudesmol e 10-Epi- γ -eudesmol apresentaram alta afinidade com o sítio ativo da enzima acetilcolinesterase (AChE), com scores de 65,80 e 64,29, respectivamente, mediadas por ligações de hidrogênio (Tyr370) e múltiplas interações hidrofóbicas (Trp83, Tyr71, Tyr374). Esses achados indicam que a inibição da AChE é um dos possíveis mecanismos de ação do OE sobre o vetor. **Conclusão:** O estudo valida o uso tradicional de *P. megalophyllum* e apresenta o primeiro registro químico e biológico da espécie frente ao *Ae. aegypti*, destacando seu OE como uma promissora fonte natural para o desenvolvimento de produtos biorracionais.

Palavra- Chave: *Philodendron megalophyllum*; *Ae. aegypti*; biorracional; Docking Molecular;

Introduction: *Aedes aegypti* is a vector of arboviruses with a major global public health impact, including dengue, Zika, chikungunya, and yellow fever. The increasing resistance to synthetic insecticides and the ecotoxicological effects associated with their use have intensified the search for natural, safe, and effective alternatives. **Objective:** Based on the ethnobotanical use of *Philodendron megalophyllum* roots by Amazonian riverine communities, this study aimed to evaluate the repellent, adulticidal, and larvicidal potential of the essential oil (EO) extracted from the adventitious roots of this species against *Ae. aegypti*, integrating chemical, biological, and in silico analyses. **Materials and Methods:** The EO was obtained by hydrodistillation, yielding 0.146%, and characterized by gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS), which identified 15 constituents, predominantly sesquiterpenes, with 5-epi-7-epi- α -eudesmol (66.6%), α -pinene (5.3%), and 10-epi- γ -eudesmol (5.3%) as major compounds. In bioassays, the EO demonstrated repellent activity, providing protection for up to 180 minutes, showing a positive dose-response relationship, with the 500 $\mu\text{g/mL}$ concentration being the most effective. **Results and discussion:** In the adulticidal assay, a strong time-dependent effect was observed: LC_{50} decreased from 2176.5 $\mu\text{g/mL}$ (15 min) to 457.5 $\mu\text{g/mL}$ (60 min), while LC_{90} dropped from 4244.3 $\mu\text{g/mL}$ to 1169.3 $\mu\text{g/mL}$, indicating increased efficacy with longer exposure time. In the larvicidal assay, LC_{50} decreased from 203.98 $\mu\text{g/mL}$ (167.85-263.91) at 24 hours to 89.72 $\mu\text{g/mL}$ (64.80-112.77) at 48 hours, and LC_{90} decreased from 424.11 $\mu\text{g/mL}$ (339.60-600.89) to 241.28 $\mu\text{g/mL}$ (204.63-301.23). Morphological analyses using scanning electron microscopy (SEM) and optical microscopy revealed structural alterations in treated larvae, including cuticular deformation, darkening, abdominal shrinkage, and tissue disorganization, suggesting disruption of cellular integrity and vital physiological processes. The *in-silico* investigation showed that the major compounds 5,7-Diepi- α -eudesmol and 10-Epi- γ -eudesmol exhibited high binding affinity to the active site of the acetylcholinesterase (AChE) enzyme, with scores of 65.80 and 64.29, respectively, mediated by hydrogen bonds (Tyr370) and multiple hydrophobic interactions (Trp83, Tyr71, Tyr374). These findings indicate that AChE inhibition is one of the possible mechanisms of EO action against the vector. **Conclusion:** This study validates the traditional use of *P. megalophyllum* and presents the first chemical and biological report of the species against *Ae. aegypti*, highlighting its essential oil as a promising natural source for the development of biorational control products.

Keywords: *Philodendron megalophyllum*; *Ae. aegypti*; Biorational; Molecular coupling;

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Morfologia de <i>P. megalophyllum</i> Schott: (A) Detalhe da face abaxial da folha;(B) Frutos subcilíndricos e sementes subglobosas.....	19
Figura 2-	Ciclo de vida do mosquito <i>Ae. aegypti</i>	22
Figura 3-	Óleo essencial e DEET como repelente: mecanismo de ação.....	28
Figura 4-	Principais mecanismos de resistência a inseticidas no mosquito <i>Ae. aegypti</i>	30
Figura 5-	Estratégias para o controle populacional de vetores nas formas imaturas.....	32
Figura 6-	Mapa georreferenciado indicando o ponto de coleta na Vila Rabelo, município de Porto de Moz, Pará.....	35
Figura 7-	(A) Raízes adventícias coletadas para a extração do óleo essencial; (B) Exsicata do espécime, depositada no Herbário da Universidade Federal do Amapá (HUFAP).....	36
Figura 8-	Áreas de aplicação do controle negativo e das concentrações-teste nos antebraços dos voluntários.....	38
Figura 9-	Preparação dos frascos para o bioensaio de suscetibilidade em garrafas.....	39
Figura 10-	Estrutura molecular das substâncias 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina, α -pineno, 5,7- Diepi- α -eudesmol e 10-Epi- γ -eudesmol, respectivamente.....	41
Figura 11-	Óleo essencial extraído das raízes adventícias de <i>P. megalophyllum</i>	44
Figura 12-	Estruturas químicas representativas dos compostos majoritários do óleo essencial de <i>P. megalophyllum</i>	46
Figura 13-	Média do número de picadas em voluntários expostos ao OE <i>P. megalophyllum</i> em diferentes concentrações e controle negativo, avaliadas ao longo de 180 minutos.....	49
Figura 14-	Mortalidade larval de <i>Ae. aegypti</i> submetidas a diferentes concentrações do óleo essencial de <i>P. megalophyllum</i> nos tempos de 24 e 48 horas de exposição.....	55
Figura 15-	Micrografia das larvas de <i>Ae. aegypti</i> no microscópio de Varredura (MEV), controle DMSO (figura a) e tratamento 250 μ g/mL do OE de <i>P. megalophyllum</i> (figura b).....	57
Figura 16-	Micrografia óptica das larvas de <i>Ae. aegypti</i> , controle DMSO (figura c) e tratamento 250 μ g/mL do OE de <i>P. megalophyllum</i> (figura d).....	58

Figura 17- Representação 2D e 3D da simulação de docking molecular da
melhor pose de cada substância estudada.....

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Composição fitoquímica do óleo essencial das raízes adventícias de <i>P. megalophyllum</i>	45
Tabela 2-	Média do número de picadas de <i>Ae. aegypti</i> em bioensaio de repelência com óleo essencial de <i>P. megalophyllum</i> e controle negativo.....	48
Tabela 3-	Análise de Variância (ANOVA) da média de pousos entre os tratamentos.....	50
Tabela 4-	Média cumulativa do número de picadas de <i>Ae. aegypti</i> e respectivos intervalos de confiança (IC 95%) para cada concentração do OE de <i>P. megalophyllum</i>	51
Tabela 5-	Parâmetros de letalidade (LC ₅₀ e LC ₉₀) do óleo essencial de <i>P. megalophyllum</i> sobre larvas de <i>Ae. aegypti</i> em diferentes tempos de exposição.....	52
Tabela 6-	Média e desvio padrão da mortalidade larval de <i>Ae. aegypti</i> por concentração de óleo essencial de <i>P. megalophyllum</i> após 24 e 48 horas de exposição.....	54
Tabela 7-	CL ₅₀ e CL ₉₀ do óleo essencial de <i>P. megalophyllum</i> sobre larvas de <i>Ae. aegypti</i> após 24 e 48 horas de exposição.....	56
Tabela 8-	Interações e os tipos de interações realizadas entre os ligantes 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina, α -pineno, 5,7 - Diepi- α -eudesmol e 10-Epi- γ -eudesmol, com a enzima AChE de <i>Drosophila melanogaster</i>	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

-20°C	Menos vinte graus
AB	Abdômen
AChE	Acetilcolinesterase
AP	Papilas Anais
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CG- EM	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa
CHIKV	Chikungunya
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DEET	N, N-Dietil-m-toluamida
DENV	Dengue
DMESO	Dimetilsulfóxido
DP	Desvio padrão
ECSA	Asiático e o da África Oriental/Central/Sul
FA	Febre Amarela
GA	Algoritmo genético
H	Cabeça
IEPA	Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do estado do Amapá
IFI	ELISA e imunofluorescência indireta
IgG	Imunoglobulina
kg	Quilo grama
KPa	Quilopascal

Kv	Quilovolt
L3	Larva do Terceiro Estágio
LTPN	Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais
M	Massa da Planta
mA	Massa em gramas do tensoativo A
mB	Massa em grama do tensoativo B
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
nAChRs	Nicotínicos de Acetilcolina
OE	Óleo essencial
RCI	Reguladores de Crescimento de Insetos
RMSD	Desvio Quadrático Médio
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa
S	Sifão
SIBBr	Sistema de Informação Sobre a Biodiversidade Brasileira
TCLE	Termo de Livre Esclarecido
TH	Tórax
UFF	Universidade Federal de Fluminense
UNIFAP	Universidade Federal do Amapá
V	Volume do óleo essencial
ZIKV	Zika Vírus

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	18
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
3.1	A ESPÉCIE <i>Philondendron megalophyllum</i> SCHOTT.....	19
3.2	ÓLEOS ESSENCIAIS (OE's).....	20
3.3	ASPECTOS GERAIS SOBRE A ESPÉCIE <i>Aedes aegypti</i>	21
3.3.1	Dengue (DENV).....	23
3.3.2	Febre Amarela (FA).....	24
3.3.3	Chikungunya (CHIKV).....	24
3.3.4	Zika Vírus (ZIKV).....	25
3.4	REPELENTES.....	26
3.5	ADULTICIDAS.....	29
3.6	LARVICIDAS.....	31
4	MATERIAL E METODOS.....	35
4.1	MATERIAL VEGETAL.....	35
4.2	EXTRAÇÃO DO OLEO ESSENCIAL.....	36
4.3	ANÁLISE QUÍMICA DO OLEO ESSENCIAL.....	36
4.4	BIOENSAIOS.....	37
4.4.1	Criação de Mosquitos.....	37
4.4.2	Ensaio de Repelência.....	37
4.4.3	Atividade adulticidas em Garrafas.....	38
4.4.4	Atividade Larvica.....	40

4.5	ANÁLISE MORFOLOGICA POR MICROSCOPIA ELETRONICA DE VARREDURA (MEV) E ÓPTICA.....	40
4.6	DOCKING MOLECULAR.....	41
4.7	ANÁLISE DE DADOS.....	42
4.8	ASPECTOS LEGAIS.....	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
5.1	RENDIMENTO DO ÓLEO ESSENCIAL.....	44
5.2	CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL.....	45
5.3	ATIVIDADE REPELENTE.....	48
5.4	ATIVIDADE ADULTICIDA EM GARRAFAS.....	51
5.5	ATIVIDADE LARVICIDA.....	54
5.5.1	Análise Morfológica.....	57
5.6	ANÁLISE DO DOCKING MOLECULAR.....	59
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS.....	67
	REFERÊNCIA.....	68
	LISTA DE ANEXOS.....	83

O *Aedes aegypti* é um inseto hematófago responsável pela transmissão de arbovírus como os causadores da dengue, febre amarela, Zika e Chikungunya. A transmissão viral ocorre quando as fêmeas infectadas se alimentam do sangue de humanos e outros primatas. Essas doenças apresentam taxas de mortalidade, afetando principalmente países de climas tropicais e subtropicais.

O uso de repelentes, adulticidas e larvicidas sintéticos no combate a vetores tem sido questionado por diversos estudos devido aos danos causados à saúde humana, a espécies não-alvo e ao meio ambiente. Em vista disso, há uma busca crescente por alternativas naturais que sejam viáveis, biodegradáveis e de baixa toxicidade. A prospecção de novos compostos de origem vegetal, por meio de ferramentas como estudos fitoquímicos e modelagem molecular, representa uma abordagem promissora nesse cenário.

A Floresta Amazônica destaca-se como um tesouro de biodiversidade e um repositório de conhecimentos tradicionais mantidos por comunidades locais. Entre as riquezas encontradas nesse ecossistema, estão as plantas do gênero *Philodendron* spp., que, além de seu valor ornamental, possuem potencial como repelentes, inseticidas e larvicidas naturais. Com base nesse saber empírico, populações ribeirinhas da Vila Rabelo, no interior do Pará, utilizam as raízes adventícias da planta popularmente conhecida como cipó-tracuá (*Philodendron megalophyllum*) para se protegerem contra picadas de mosquitos.

Contudo, apesar deste uso tradicional, a espécie *Philodendron megalophyllum* é nativa do Brasil e existem poucas referências bibliográficas que validem cientificamente seu potencial. Esta lacuna no conhecimento impede um aproveitamento mais amplo deste recurso como uma alternativa no combate a vetores de importância médica, como o *Ae. aegypti*.

Diante disso, a questão norteadora desta pesquisa é: O óleo essencial das raízes adventícias de *P. megalophyllum* possui propriedades repelentes e inseticidas contra o *Ae. aegypti*? Para responder a esse questionamento, foram formuladas as seguintes hipóteses: Hipótese alternativa: O óleo essencial das raízes adventícias de *P. megalophyllum* apresenta atividades repelentes, adulticida e larvicida contra o *Ae. aegypti*. Hipótese nula: óleo essencial das raízes adventícias de *P. megalophyllum* não apresenta atividades repelentes, adulticidas e larvicidas contra o *Ae. aegypti*.

Desse modo, esta pesquisa tem como objetivo avaliar o potencial repelente, adulticida e larvicida do óleo essencial de *Philodendron megalophyllum* Schott, como uma alternativa natural contra o *Ae. aegypti*.

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial repelente, adulticida e larvicida a partir do óleo essencial das raízes adventícias de *Philodendron megalophyllum* frente ao mosquito *Ae. aegypti*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o efeito repelente do óleo essencial contra fêmeas de *Ae. aegypti*.
- Estimar as concentrações letais CL₅₀ e CL₉₀ do óleo essencial contra formas adultas e formas imaturas de *Ae. aegypti*.
- Avaliar as alterações morfológicas causadas nas larvas de *Ae. aegypti* após o tratamento com o óleo essencial.
- Investigar *In sílico* as interações moleculares entre os compostos majoritários do óleo essencial e a acetilcolinesterase do *Ae. aegypti*.

3.1 A ESPÉCIE *Philodendron megalophyllum* SCHOTT

O *P. megalophyllum* é uma planta hemiepífita, com raiz grampiforme e ramificada. Seu caule possui prolo (prophyllum) e suas folhas têm bainha imperceptível. O pecíolo é achatado na face adaxial e arredondado na face abaxial, o pedúnculo é cilíndrico e a espata é ligeiramente contraída (Figura 1). Os frutos são bagas subcilíndricas de cor creme quando maduros, e as sementes são subglobosas (GBIF, 2025).

Figura 1- Morfologia de *P. megalophyllum* Schott: (A) Detalhe da face abaxial da folha;(B) Frutos subcilíndricos e sementes subglobosas.



A)



B)

Fonte: Scherberich, (2013).

De acordo com o Sistema de Informação sobre a Biodiversidade Brasileira (SIBBR, 2020), a espécie *P. megalophyllum* se classifica na Ordem Alismatales, Família Araceae e Gênero *Philodendron*. Dados de 2020 da mesma plataforma indicavam a existência de 210 registros de ocorrência para a espécie no Brasil, confirmando sua presença em diferentes regiões do país.

P. megalophyllum é uma espécie com poucas investigações sobre suas atividades biológicas. Em um dos principais estudos, De Moura *et al.* (2015) avaliaram as propriedades antiofídica, antioxidante e antibacteriana da planta. Os resultados foram promissores, uma vez que o extrato aquoso demonstrou atividade antioxidante e antibacteriana, indicando seu potencial terapêutico para o tratamento de infecções.

Em outra investigação relevante, Da Costa Guimarães *et al.* (2020) conduziram um estudo etnobotânico em Santarém, Pará, para identificar plantas com potencial antiofídico, avaliando a eficácia de seus extratos na inibição da hemorragia causada pelo veneno de *Bothrops jararaca*. Dentre as espécies analisadas, *P. megalophyllum* demonstrou um resultado notável, inibindo completamente a atividade hemorrágica induzida pelo veneno.

A análise do perfil fitoquímico de *P. megalophyllum*, realizada por meio de cromatografia em camada delgada (CCD), revelou a presença de diversos constituintes químicos. Estudos indicam a ocorrência de taninos hidrossolúveis, flavonoides, compostos fenólicos, cumarinas e ácidos graxos na espécie (Da Costa Guimarães *et al.*, 2020; De Moura *et al.*, 2015)

Em suma, embora *P. megalophyllum* seja uma espécie ainda pouco explorada cientificamente, os estudos existentes indicam que ela possui um notável potencial bioativo.

3.2 ÓLEOS ESSENCIAIS (OE's)

A produção comercial de OE's no Brasil teve início no século XX, baseada inicialmente no extrativismo de espécies nativas, como o pau-rosa. A partir de 1940, a produção tornou-se mais sistemática com a introdução de culturas como menta, laranja, canela, eucalipto e capim-limão (Sebrae, 2019). O país atua no mercado internacional de OE's há quase 100 anos e destaca-se como o maior produtor mundial de óleo de laranja (*Citrus sinensis*), tendo exportado 29 mil toneladas do produto em 2018 (Bizzo; Rezende, 2022).

A International Organization for Standardization (ISO) define os OE's como compostos voláteis, com odor pronunciado, límpidos, raramente coloridos, hidrofóbicos e solúveis em solventes orgânicos, apresentando densidade inferior à da água (Villamizar-Véliz; Aular, 2022; Zhang *et al.*, 2024). No contexto ecológico, esses compostos desempenham um papel significativo na proteção das plantas contra

agentes bióticos e abióticos, além de atraírem polinizadores, favorecendo a dispersão de pólen e sementes (Bakkali *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2024).

Os OE's são extraídos de diversas partes das plantas, como folhas, frutos, raízes e cascas (Bizzo; Ana Maria; Rezende, 2009). De acordo com (Raybaudi-Massilia; Mosqueda-Melgar; Martín-Belloso, 2006), embora uma planta possa acumular OE's em diferentes órgãos, sua composição química e seu rendimento variam conforme fatores como a localização geográfica.

As características organolépticas dos OE's, como aroma e sabor, são atribuídas à sua complexa composição química, rica em monoterpenos, sesquiterpenos e outras classes de compostos voláteis (Lyubenova; Georgieva; Antonova, 2023). São esses mesmos constituintes que conferem aos óleos essenciais suas diversas atividades biológicas, tornando-os de grande relevância para a indústria e a pesquisa científica (Bakkali *et al.*, 2008).

De modo geral, os OE's são de grande importância para as indústrias de perfumes, alimentos e medicamentos devido à sua rica composição em metabólitos secundários, principalmente terpenoides e compostos fenólicos (Portella *et al.*, 2014). Os terpenoides, em particular, representam a maior e mais diversa classe de metabólitos secundários, com mais de 55.000 moléculas já descritas na natureza (Borges; Amorim, 2020). Essa vasta diversidade química é a base para as múltiplas aplicações e atividades biológicas dos OE's.

Knaak; Fiuza, (2010) destacam que os OE's possuem diversas ações contra insetos, como alta toxicidade, efeito repelente e atividade antialimentar, além de exercerem influência sobre o desenvolvimento desses organismos. Como exemplo de um mecanismo de ação específico, o estudo de Du *et al.* (2015) demonstrou que o citrônella se liga ao receptor olfativo TRPA1, localizado nas antenas do mosquito *Anopheles gambiae*.

3.3 ASPECTOS GERAIS SOBRE A ESPÉCIE *Aedes aegypti*

O mosquito *Ae. aegypti* é um vetor de arboviroses de grande relevância para a saúde pública global. É o principal transmissor de doenças como dengue, febre amarela, Zika e chikungunya, as quais, segundo a World Health Organization (2017), são responsáveis por milhões de mortes. De modo geral, esses vírus são transmitidos por vetores artrópodes hematófagos e podem infectar uma ampla gama de vertebrados, incluindo mamíferos, aves, répteis e anfíbios (Segondy, 2016).

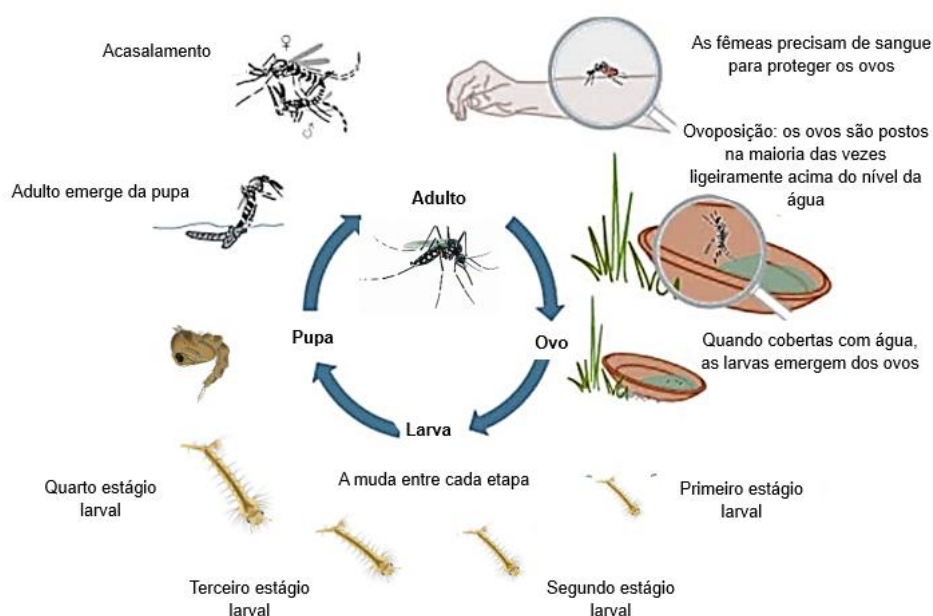
Esses mosquitos pertencem à Ordem Díptera e à Família Culicidae. Apesar dos esforços contínuos para o controle do vetor, persistem grandes desafios, especialmente no Brasil, por ser um país de clima tropical (Mapossa *et al.*, 2021; Santos; Pereira, 2020).

A transmissão do vírus ocorre durante o repasto sanguíneo (hematofagia) da fêmea de *Ae. aegypti* previamente infectada. Após o acasalamento, a fêmea busca essa refeição de sangue, que é essencial para a maturação dos ovos. Subsequentemente, ela realiza a postura em criadouros localizados no peridomicílio, ao redor de habitações humanas (Dos Santos Junior; Dos Santos; Soares, 2020).

Os mosquitos adultos possuem coloração preta com manchas brancas e escamas prateadas. O dimorfismo sexual é notável, embora os machos sejam geralmente menores que as fêmeas, o tamanho corporal não é um parâmetro confiável para a diferenciação dos sexos, pois pode ser influenciado por fatores exógenos (*Ibidem*). A característica dimórfica mais confiável reside na morfologia das antenas, que são plumosas (com muitas cerdas longas) nos machos e pilosas (com poucas cerdas curtas) nas fêmeas (Carvalho; Moreira, 2017).

Inicialmente, a coloração dos ovos após a oviposição é clara, mas eles escurecem com o tempo. A eclosão ocorre na presença de água, porém, na ausência desta, os ovos exibem alta resistência à dessecação, o que lhes permite permanecer viáveis por mais de um ano (Carvalho; Moreira, 2017). Conforme ilustra a figura 2, o ciclo de vida do *Ae. aegypti* compreende quatro estágios: ovo, larva, pupa e adultos.

Figura 2- Ciclo de vida do mosquito *Ae. aegypti*



Fonte: Adaptado Oliveira. (2020).

O ciclo inicia quando as fêmeas depositam seus ovos nos reservatórios (Wermelinger *et al.*, 2015). A eclosão dos ovos dá origem às larvas do primeiro estágio (instar). Em seguida, ocorre a passagem por três estágios (L1, L2, L3 e L4). As larvas são aquáticas, podendo se alimentar de matéria orgânica (Dos Santos Junior; Dos Santos; Soares, 2020). O desenvolvimento larval é influenciado por muitos fatores como disponibilidade de alimentos, temperatura. Além disso, em condições normais, as larvas podem entrar na fase pupa de 4 a 5 dias, todavia, em condições adversas o período pode ser tornar prolongado (Carvalho; Moreira, 2017). O mecanismo de transmissão das doenças causadas pelo vetor *Ae. aegypti* é detalhado a seguir:

3.3.1 Dengue (DENV)

A dengue é uma doença infecciosa febril causada pelo vírus DENV, pertencente ao gênero *Flavivirus* e à família *Flaviviridae*. O genoma viral é constituído por uma fita simples de RNA de sentido positivo, que codifica três proteínas estruturais: capsídeo (C), membrana (M) e envelope (E) e sete não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B e NS5) (Ko *et al.*, 2020; Lucena-Neto *et al.*, 2023). Atualmente, são reconhecidos cinco sorotipos (DENV-1 a DENV-5), todos capazes de causar tanto a forma clássica quanto a grave da doença (Mustafa *et al.*, 2015).

A dengue é endêmica em regiões tropicais e subtropicais da África, Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental (Braga; Valle, 2007). Nas Américas, os primeiros surtos ocorreram no século XVII, enquanto no Brasil os casos modernos foram registrados em Roraima (1981–1982), com a identificação dos sorotipos DENV-1 e DENV-4, seguidos da ampla disseminação nacional (Dick *et al.*, 2012).

Clinicamente, a doença apresenta três fases: febril, crítica e de recuperação (Simmons *et al.*, 2012). A fase febril é marcada por febre alta, cefaleia, mialgia, artralgia e vômitos; na fase crítica, podem ocorrer extravasamento plasmático e manifestações hemorrágicas, levando a choque e falência orgânica (Brasil, 2016; Wang *et al.*, 2020). Trombocitopenia e distúrbios de coagulação são achados característicos, e o sangramento grave está frequentemente associado à hipóxia e acidose (Wang *et al.*, 2020).

A gravidade da infecção varia conforme o sorotipo viral, sendo os tipos DENV-1 a DENV-4 historicamente associados a epidemias de febre hemorrágica e síndrome

do choque da dengue (Khan *et al.*, 2023). O desenvolvimento de vacinas enfrenta desafios imunológicos complexos, pois a infecção por um sorotipo confere imunidade duradoura apenas contra ele (imunidade homóloga), mas proteção parcial e transitória contra os demais (imunidade heteróloga), podendo levar à amplificação dependente de anticorpos em infecções secundárias (Kok *et al.*, 2023; Sebayang *et al.*, 2021).

Nos anos recentes, anomalias climáticas especialmente variações de temperatura e regimes de chuva favoreceram o aumento expressivo de casos. Em 2024, o Brasil notificou mais de 6,2 milhões de casos prováveis entre as Semanas Epidemiológicas 1 e 26, um aumento de 344,5% em relação a 2023. Na Região Norte, registraram-se 2.181 casos no mesmo período (Brasil, 2024), evidenciando a influência de fatores ambientais na expansão da doença.

3.3.2 Febre amarela (FA)

A febre amarela é uma doença de notificação compulsória causada por um vírus do gênero *Flavivírus*, transmitido pela picada de mosquitos. Após a inoculação do vírus, a infecção se inicia nas células dendríticas e se espalha para os linfonodos, onde o vírus se replica (Lopes *et al.*, 2019).

De acordo com OPAS; OMS, (2024) a vacinação é a principal e mais eficaz forma de prevenção contra a febre amarela. A organização recomenda uma única dose da vacina, que é suficiente para conferir imunidade vitalícia, sem a necessidade de doses de reforço.

O Brasil, por ser um país tropical com ciclo silvestre ativo, apresenta um risco contínuo para a ocorrência de surtos de febre amarela. De acordo com a OPAS; OMS, (2024), foram notificados seis casos humanos da doença no país em 2023, incluindo quatro óbitos. Em 2024, não houve registro de casos autóctones.

Contudo, a vigilância de epizootias (surtos da doença em animais) permanece crucial. No período de monitoramento de julho de 2023 a junho de 2024, foram reportados 1.157 eventos envolvendo primatas não humanos no Brasil, o que indica a circulação do vírus (OPAS; OMS, 2024).

3.3.3 Chikungunya (CHIKV)

O vírus Chikungunya (CHIKV) foi identificado pela primeira vez na Tanzânia em 1952 e isolado de mosquitos dos gêneros *Aedes* e *Culex* no ano seguinte (Côrtes *et*

al., 2023). Em 2005, reemergiu na África Oriental, ocasionando grandes surtos urbanos e, posteriormente, espalhou-se pelo subcontinente indiano, afetando milhões de pessoas (Volk *et al.*, 2010). O CHIKV é um arbovírus artrítogênico pertencente à família *Togaviridae* e ao gênero *Alphavirus*, considerado uma doença tropical negligenciada.

Análises filogenéticas identificam três genótipos principais: o da África Ocidental, o Asiático e o da África Oriental/Central/Sul (ECSA) (Volk *et al.*, 2010). Após a infecção, o vírus dissemina-se pelo organismo durante a viremia (Dupuis-Maguiraga *et al.*, 2012), e a patogênese está fortemente relacionada à resposta imune do hospedeiro. Na fase aguda, os sintomas febre alta, exantema e artralgia intensa, decorrem da ativação de linfócitos T e da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Já as formas crônicas resultam da persistência viral em células mononucleares nas articulações, levando à artrite prolongada (Ojeda Rodriguez; Haftel; Walker, III, 2023).

O diagnóstico de Chikungunya depende do estágio da infecção. Na fase aguda (até o 7º dia), a detecção do RNA viral é feita por RT-PCR; após esse período, utilizam-se métodos sorológicos, como ELISA e imunofluorescência indireta (IFI), para identificar anticorpos IgM (infecção recente) e IgG (infecção passada) (Puccioni-Sohler *et al.*, 2023). A vigilância é essencial, sobretudo em gestantes, recém-nascidos e pacientes com manifestações neurológicas, que devem ser acompanhados de forma prolongada (Ojeda Rodriguez; Haftel; Walker, III, 2023).

No Brasil, até a Semana Epidemiológica 26 de 2024, foram registrados 223.225 casos prováveis de Chikungunya, correspondendo a uma incidência de 114,9 casos por 100 mil habitantes, o que representa aumento de 78,8% em relação a 2023 (Brasil, 2024). Na Região Norte, as taxas de incidência variam entre os estados, refletindo a influência de fatores ambientais e socioeconômicos (Brasil, 2024).

As mudanças climáticas e a urbanização desordenada intensificam a proliferação do mosquito vetor *Ae. aegypti*, altamente adaptado a ambientes urbanos, o que amplia a transmissão do CHIKV e desafia o controle da doença no país (Brasil, 2024).

3.3.4 Zika vírus (ZIKV)

O vírus Zika (ZIKV), pertencente à família *Flaviviridae* e ao gênero *Flavivirus*, assim como os vírus da dengue (DENV) e da febre amarela (FA), foi identificado pela primeira vez em 1947, na África (Bhandari; Taksande; Sapkale, 2023). Até 2007, o

ZIKV era considerado um agente de infecções febris leves restritas à África e à Ásia (Côrtés *et al.*, 2023). Seu genoma é constituído por uma fita simples de RNA de sentido positivo que codifica uma poliproteína única, posteriormente clivada em três proteínas estruturais: capsídeo (C), precursor da membrana (prM) e envelope (E) e sete proteínas não estruturais (NS1 a NS5), responsáveis pela replicação viral (Bhat *et al.*, 2023; Popescu *et al.*, 2011).

O ciclo de transmissão do ZIKV inicia-se quando fêmeas de mosquitos *Aedes* se infectam ao se alimentarem de um hospedeiro virêmico. Após replicar-se no vetor, o vírus pode ser transmitido a um novo hospedeiro durante outro repasto sanguíneo (Bhat *et al.*, 2023). Existem dois ciclos distintos: o silvestre (ou enzoótico), que envolve primatas não humanos e mosquitos arborícolas, e o urbano (ou epidêmico), que ocorre entre humanos, tendo o *Ae. aegypti* como principal vetor (Vasilakis; Weaver, 2017). Além disso, a detecção de anticorpos e do próprio vírus em primatas e animais domésticos sugere a existência de múltiplos reservatórios (Vorou, 2016).

A maioria das infecções por ZIKV é assintomática, estima-se que cerca de 80% dos infectados não apresentem sintomas clínicos. Nos casos sintomáticos, o quadro é semelhante ao de outras arboviroses, com febre, exantema, mialgia, artralgia, cefaleia e conjuntivite (Vorou, 2016). Embora muitas gestantes infectadas também sejam assintomáticas, o vírus pode atravessar a barreira placentária, resultando na Síndrome Congênita do Zika, caracterizada por microcefalia, lisencefalia, calcificações corticais e alterações oculares como uveíte e maculopatia (Peng *et al.*, 2024).

Entre as Semanas Epidemiológicas 1 e 23 de 2024, o Brasil registrou 8.519 casos prováveis de ZIKV, correspondendo a uma taxa de incidência de 4,2 casos por 100 mil habitantes, um aumento de 9% em relação ao mesmo período de 2023 (Brasil, 2024). Na Região Norte, a incidência variou entre os estados, refletindo a persistência da circulação viral e a vulnerabilidade ambiental.

Apesar de apresentar números inferiores aos da dengue, o ZIKV continua sendo uma importante arbovirose de interesse em saúde pública devido ao seu potencial de causar desfechos neurológicos e congênitos graves (Brasil, 2024).

3.4 REPELENTES

Os repelentes de aplicação tópica são considerados uma forma eficaz de proteção contra a picada de mosquitos e, conseqüentemente, contra a transmissão

de doenças (Haris *et al.*, 2023). O mercado atual oferece uma ampla variedade de produtos, como cremes e sprays, que em sua maioria utilizam princípios ativos sintéticos (Mapossa *et al.*, 2021). Entre os compostos sintéticos mais comuns e recomendados por agências de saúde em todo o mundo, destacam-se: N, N-dietil-meta-toluamida (DEET), Icaridina (ou Picaridina), Etil butilacetilaminopropionato (IR3535®)(Grisson *et al.*, 2020).

Apesar da eficácia comprovada, o uso de repelentes sintéticos levanta preocupações quanto a possíveis efeitos adversos à saúde humana, que incluem desde reações alérgicas e dermatites até problemas de toxicidade sistêmica e neurológica (Asadollahi *et al.*, 2019; Grison *et al.*, 2020; Pohlit *et al.*, 2011).

A neurotoxicidade, em particular, tem sido objeto de estudo. O DEET, por exemplo, um dos compostos mais utilizados mundialmente, foi associado à inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), que é crucial para a correta transmissão dos impulsos nervosos tanto em insetos quanto em mamíferos (Swale *et al.*, 2014).

Em contrapartida aos compostos sintéticos, o uso de plantas como repelentes é uma prática registrada desde a antiguidade, incluindo métodos como a queima de folhas para produzir fumaça e a aplicação de extratos diretamente na pele (Priya *et al.*, 2023).

Atualmente, a pesquisa por repelentes de origem vegetal tem se intensificado. Esse interesse é impulsionado pela busca por produtos que sejam ao mesmo tempo seguros e eficazes, além de apresentarem baixo impacto ambiental por serem biodegradáveis e de menor toxicidade para a saúde humana e para organismos não-alvo (Almeida *et al.*, 2023; Da Silva; Ricci-Júnior, 2020; Iliou *et al.*, 2019; Rosa *et al.*, 2016).

Óleos essenciais extraídos de plantas de famílias como Myrtaceae, Lamiaceae, Lauraceae, Asteraceae, Rutaceae e Araceae têm demonstrado atividade repelente significativa (Durofil *et al.*, 2021). Estudos apontam que, entre as espécies mais investigadas por essa propriedade, destacam-se o eucalipto-citriodora (*Corymbia citriodora* (Hook.) K.D.Hill & L.A.S. Johnson), a citronela (*Cymbopogon* sp.) e a andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) (Almeida *et al.*, 2023; Da Silva; Ricci-Júnior, 2020).

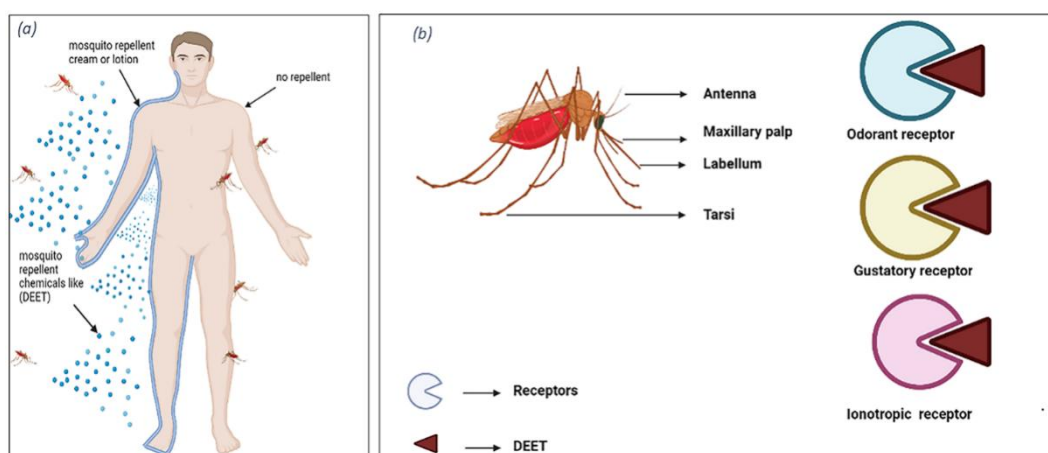
A eficácia desses óleos essenciais está diretamente relacionada à sua rica composição em metabólitos secundários voláteis, principalmente da classe dos terpenoides (como monoterpenos e sesquiterpenos) e fenilpropanoides. São esses

compostos que, em sua maioria, conferem a atividade repelente às plantas (Da Silva; Ricci-Júnior, 2020).

Existem diversos insights sobre os mecanismos de ação dos repelentes no sistema sensorial dos insetos, que explicam como essas substâncias afetam o comportamento e a capacidade do mosquito de localizar um hospedeiro:

Estudos indicam que os repelentes atuam principalmente no nível dos receptores olfativos, funcionando como agonistas ou antagonistas. Como agonistas olfativos ativam neurônios receptores que desencadeiam uma resposta aversiva, efetivamente repelindo os mosquitos (Dickens; Bohbot, 2013). Por outro lado, quando são antagonistas olfativos, bloqueiam ou inibem os receptores responsáveis pela detecção de odores atrativos (como os exalados por humanos), "mascarando" o hospedeiro e impedindo que o mosquito o encontre (figura 3) (Ditzen; Pellegrino; Vossall, 2008; Jones *et al.*, 2011).

Figura 3- Óleo essencial e DEET como repelente: mecanismo de ação.



Fonte: Dagar; Ramakrishna, (2024).

A eficácia dos repelentes envolve diferentes modos de ação, que podem ser classificados em duas categorias principais: de ação espacial e de ação por contato.

Os repelentes de ação espacial liberam compostos voláteis que atuam a distância, interferindo no sistema olfativo do mosquito e dificultando a localização do hospedeiro (Afify *et al.*, 2019). Por outro lado, os de ação por contato agem quando o inseto pousa na pele, estimulando receptores gustativos e táteis que inibem o início da picada (*Ibidem*). Estudos com óleos essenciais ilustram esses mecanismos. O óleo

de capim-limão, por exemplo, demonstrou forte atividade como repelente espacial ao provocar uma intensa resposta olfativa (*Ibidem*).

Já a citronela parece atuar também por contato, com seus componentes interagindo com vias quimiossensoriais (como os receptores Orco e TRPA1) no mosquito *Anopheles gambiae*, o que pode modular receptores gustativos e desencadear uma resposta antialimentar (Dickens; Bohbot, 2013).

A crescente preocupação com os potenciais efeitos adversos dos repelentes sintéticos, apesar de sua comprovada eficácia, impulsiona a busca por alternativas de origem natural. O objetivo é desenvolver produtos que aliem alta performance repelente com maior segurança para a saúde humana e menor impacto ao meio ambiente.

3.5 ADULTICIDAS

Os inseticidas adulticidas, que visam a eliminação dos mosquitos na fase adulta, são historicamente classificados em quatro grupos químicos principais: organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretroides (Becker *et al.*, 2003).

De acordo com Oliveira, (2020) os organoclorados foram os primeiros a serem amplamente utilizados no combate ao *Ae. aegypti*, principalmente devido à sua alta estabilidade química e longa permanência no ambiente. No entanto, essa mesma persistência ambiental tornou-se uma grande desvantagem, pois resulta na contaminação e toxicidade para organismos não-alvo, incluindo os seres humanos (Giulioni *et al.*, 2021).

De acordo com (Braga; Valle, 2007), os inseticidas organoclorados são compostos que contêm carbono, hidrogênio e cloro em sua estrutura química. Eles são subclassificados em quatro grupos principais: hexaclorociclohexanos, ciclodienos, policloroterpenos e os difenil-alifáticos. A este último grupo pertence o Diclorodifeniltricloroetano (DDT), o mais notório dos organoclorados (Ware; Whitacre, 2004).

Os organofosforados são compostos químicos derivados do ácido fosfórico e se distinguem dos organoclorados por duas características principais: possuem menor persistência no ambiente, mas apresentam maior toxicidade aguda para os vertebrados (Ware; Whitacre, 2004). Os carbamatos, por sua vez, são derivados do ácido carbâmico e não contêm fósforo (*Ibidem*).

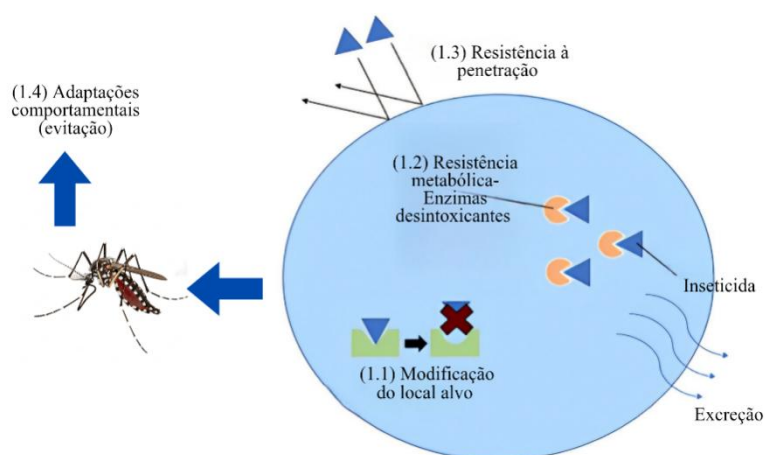
Apesar da diferença estrutural, o mecanismo de ação de ambas as classes é o mesmo: eles atuam como inibidores da enzima AChE (Oliveira, 2020). O bloqueio dessa enzima, que é responsável pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina, leva ao acúmulo desta nas sinapses nervosas, causando hiperexcitação e colapso do sistema nervoso do inseto (*Ibidem*).

Os piretroides são uma classe de inseticidas sintéticos desenvolvidos como análogos estruturais das piretrinas, compostos naturais extraídos das flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Davies *et al.*, 2007). Eles são classificados em dois tipos principais, com base na presença ou ausência de um grupo α -ciano em sua estrutura (Soderlund, 2011).

O mecanismo de ação dos piretroides é neurotóxico e, de forma semelhante ao DDT, envolve a alteração da cinética dos canais de sódio dependentes de voltagem. Eles prolongam a abertura desses canais, causando hiperexcitação do sistema nervoso, o que leva à paralisia e morte do inseto (Soderlund, 2011).

O uso contínuo e em larga escala de inseticidas exerce uma forte pressão seletiva que favorece o desenvolvimento de resistência em populações de mosquitos, dificultando o controle de vetores como o *Ae. aegypti* (Gan *et al.*, 2021). Os principais mecanismos de resistência desenvolvidos pelos insetos incluem alterações no sítio-alvo molecular do inseticida, o aumento da detoxificação por vias metabólicas (resistência metabólica), a redução da penetração do composto pela cutícula e adaptações comportamentais que diminuem a exposição ao produto (figura 4) (*Ibidem*).

Figura 4- Principais mecanismos de resistência a inseticidas no mosquito *Ae. aegypti*



Legenda: (1.1.) Ocorre por mutações no local de ação molecular do inseticida (receptores AChE ou GABA). (1.2) Aumento da capacidade de detoxificar o inseticida antes que ele atinja o alvo,

principalmente pela superexpressão de enzimas como as do complexo citocromo P450. (1.3) Alterações na cutícula, o que a tornam mais espessa ou menos permeável, reduzindo a absorção do inseticida. (1.4): Mudanças no comportamento do mosquito (evitar superfícies tratadas).

Fonte: Adaptado de Gan *et al.* (2021).

A busca por alternativas aos inseticidas sintéticos, como os óleos essenciais, é motivada pelos danos que os primeiros causam ao meio ambiente e a organismos não-alvo, incluindo os seres humanos (Koureas *et al.*, 2012).

Devido à sua abundância em compostos bioativos, os óleos essenciais são fortes candidatos a bioinseticidas. A sua principal vantagem reside no potencial seletividade de seus efeitos; eles podem ser altamente tóxicos para insetos e outros artrópodes, enquanto, em geral, apresentam menor risco para vertebrados e um perfil ambiental mais seguro por serem biodegradáveis (Bedini *et al.*, 2017).

O mecanismo de ação inseticida dos óleos essenciais, que são ricos em metabólitos secundários como os terpenoides (ex., monoterpenos e sesquiterpenos), é primariamente neurotóxico, envolvendo a interação com múltiplos alvos no sistema nervoso do inseto (Isman, 2020).

Um dos alvos mais bem documentados é a enzima AChE. A inibição da AChE por componentes dos óleos essenciais leva ao acúmulo do neurotransmissor acetilcolina nas sinapses. Isso causa uma estimulação contínua das fibras nervosas, interrompendo a coordenação muscular e resultando em paralisia e, conseqüentemente, na morte do inseto (Moshrefi Zenoozi *et al.*, 2022; Rants'o *et al.*, 2022).

Além da AChE, outros alvos no sistema nervoso dos artrópodes podem estar envolvidos na ação dos óleos essenciais, como os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) e os canais de cloreto dependentes do neurotransmissor GABA (Li *et al.*, 2019).

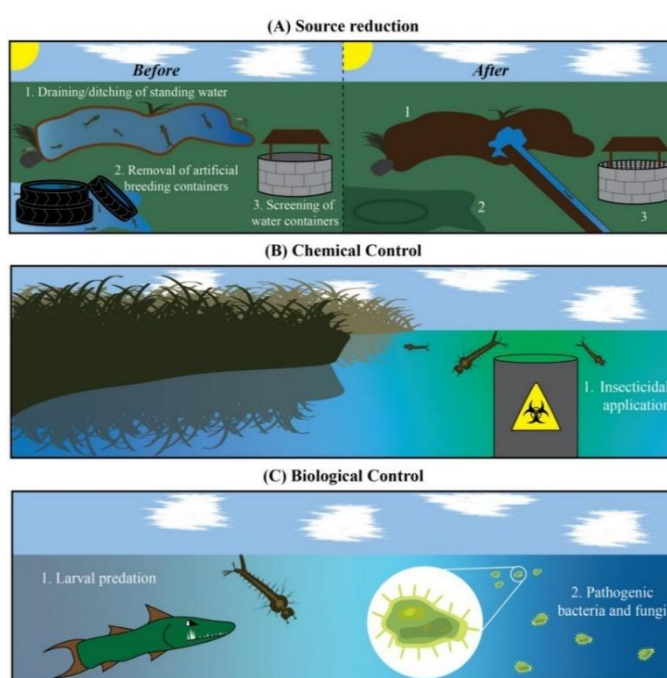
Embora a eficácia dos inseticidas sintéticos seja bem documentada, seus efeitos adversos sobre organismos não-alvo e o meio ambiente impulsionam a busca por alternativas mais seguras. Nesse contexto, os óleos essenciais surgem como uma fonte promissora de bioinseticidas, e sua eficácia contra mosquitos tem sido comprovada por meio de diversos mecanismos, incluindo a inibição da enzima AChE.

3.6 LARVICIDAS

Os mosquitos vetores de arboviroses, como o *Ae. aegypti*, possuem um ciclo de vida com desenvolvimento pré-imaginal (ovo, larva e pupa) que ocorre exclusivamente em água doce (Sivabalakrishnan *et al.*, 2023).

Considerando que ainda não há vacinas para algumas doenças transmitidas pelo *Ae. aegypti*, como zika e chikungunya, a principal estratégia de prevenção é o controle populacional do vetor. As abordagens de controle podem ser classificadas em três tipos: ambiental (eliminação de criadouros), biológico (uso de predadores naturais) e químico (uso de ovicidas, larvicidas, pupicidas e adulticidas) (figura 5) (Garcia; Correia, 2023; Van den Berg *et al.*, 2021).

Figura 5- Estratégias para o controle populacional de vetores nas formas imaturas



Fonte: Meier; Rouhier; Hillyer, (2022).

Em resposta aos desafios crescentes, como a resistência a inseticidas, a Organização Mundial da Saúde lançou a estratégia "Resposta Global para o Controle de Vetores 2017–2030". Essa iniciativa busca aprimorar a implementação de um controle vetorial que seja sustentável e adaptado às condições locais, com o objetivo de prevenir de forma mais eficaz as doenças transmitidas por vetores (Who, 2017).

Os larvicidas químicos podem ser divididos em duas subclasses funcionais: reguladores de crescimento de insetos (RCI) e neurotoxinas. Os RCIs são compostos que interferem em processos fisiológicos exclusivos dos artrópodes, como a inibição da síntese de quitina ou a desregulação de hormônios como a ecdisona, que são essenciais para a muda (Meier; Rouhier; Hillyer, 2022; Pener; Dhadialla, 2012). As

neurotoxinas (ex., organofosforados, piretroides) atuam diretamente no sistema nervoso larval, mas muitos desses compostos tendem a persistir no ambiente, afetando negativamente espécies não-alvo (Meier; Rouhier; Hillyer, 2022).

Os larvicidas biológicos, por sua vez, utilizam microrganismos ou seus subprodutos. Os mais utilizados são as bactérias *Bacillus thuringiensis israelensis* e *Lysinibacillus sphaericus*, e os compostos derivados de *Saccharopolyspora spinosa* (espinosinas) (Meier; Rouhier; Hillyer, 2022; Silva-Filha *et al.*, 2021). As principais vantagens dos biolarvicidas são sua alta eficácia em baixas doses e sua seletividade, o que lhes confere segurança para a saúde humana e para organismos não-alvo (Walker; Lynch, 2007).

Outra estratégia de controle biológico é o uso de predadores naturais, como peixes larvófagos. Embora eficaz, essa abordagem é de difícil manutenção e, muitas vezes, impraticável para o controle do *Ae. aegypti*, cujas larvas se desenvolvem em pequenos recipientes de água artificiais (Meier; Rouhier; Hillyer, 2022).

Os OE's contêm uma gama de compostos bioativos que podem ser utilizados no controle de vetores. Esses compostos frequentemente possuem atividade larvicida e repelente contra mosquitos, com a vantagem de exibirem baixa toxicidade para mamíferos e rápida degradação ambiental (Da Silva Ramos *et al.*, 2017). Além disso, por possuírem múltiplos modos de ação, podem retardar o desenvolvimento de resistência nos insetos (Isman, 2020; Muturi *et al.*, 2020). Assim, o estudo do potencial larvicida dos OE's representa uma importante alternativa tecnológica aos produtos sintéticos (Da Silva Ramos *et al.*, 2017).

A aplicação de nanotecnologia tem se mostrado uma estratégia promissora para aumentar a eficácia desses OE. Peniche *et al.* (2022), por exemplo, observaram o efeito larvicida de uma nanoemulsão do óleo de *Hyptis suaveolens* contra *Culex quinquefasciatus*. A análise por microscopia eletrônica de varredura revelou danos ao longo de toda a cutícula das larvas expostas à formulação.

De forma similar, (Jesus *et al.*, 2017) testaram o OE de andiroba (*Carapa guianensis*) contra *Ae. aegypti*, e a formulação em nanoemulsão demonstrou uma liberação controlada do ativo, resultando em uma mortalidade larval eficaz ao longo do tempo.

Os fitoquímicos interrompem a fisiologia das larvas por meio de múltiplos mecanismos de ação, principalmente de caráter neurotóxico. Esses compostos afetam funções vitais ao interagir com diversos alvos moleculares, que incluem: (I) A

inibição da enzima AChE; (II) A modulação de canais de íons, como os canais de cloreto dependentes de GABA e os canais de cálcio; (III) A interrupção da bomba de sódio-potássio (Na^+/K^+ -ATPase); (IV) A interferência com receptores de octopamina (específicos de invertebrados); (V) A inibição da respiração celular (Rattan, 2010; Senthil-Nathan, 2020).

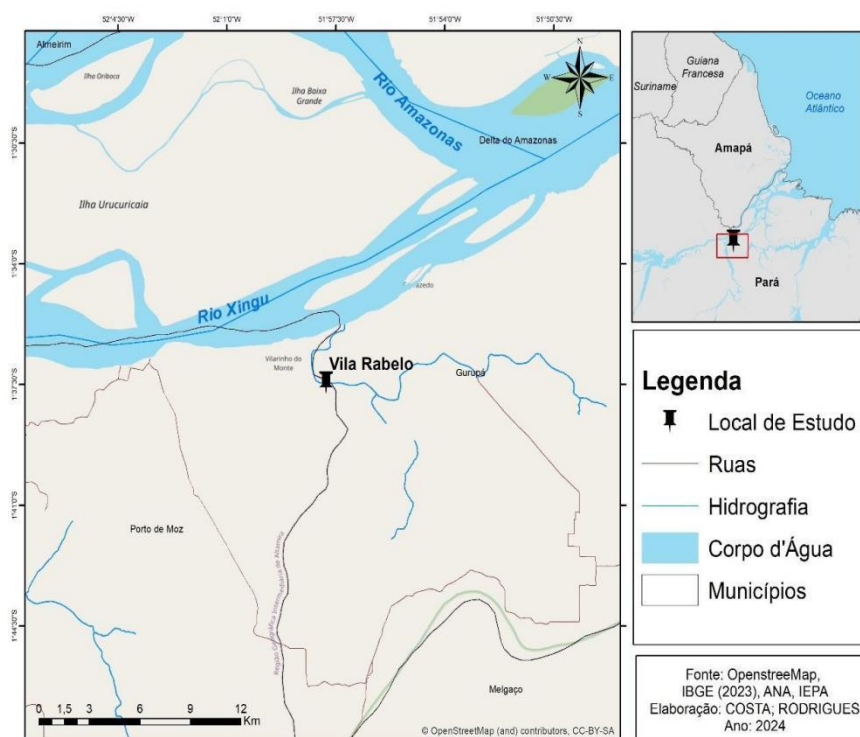
Portanto, a identificação de princípios ativos naturais que sejam eficazes e seguros é de grande interesse. O objetivo é encontrar compostos que não causem danos ecológicos, sejam biodegradáveis e possuam um amplo espectro de atividade larvícida. Tais moléculas podem compor um novo arsenal de bioinseticidas, atuando como produtos alternativos para o controle de vetores hematófagos (Senthil-Nathan, 2020).

4.1 MATERIAL VEGETAL

As amostras de *P. megalophyllum* (figura 7 A e B) foram coletadas em agosto de 2023, período de menor pluviosidade na região, na Vila Rabelo, localizada às margens do Rio Ipixuna, no município de Porto de Moz, Pará (figura 6), sob as coordenadas geográficas 1°37'28.3"S e 51°57'48.8"W. A área de coleta é caracterizada por uma vegetação de várzea alta.

A identificação botânica do material foi realizada pelo botânico do Museu Nacional Dr. Marcus Alberto Nadruz Coelho. Uma exsicata representativa foi depositada no Herbário da Universidade Federal do Amapá (HUFAP), sob o número de registro 711.

Figura 6- Mapa georreferenciado indicando o ponto de coleta na Vila Rabelo, município de Porto de Moz, Pará.

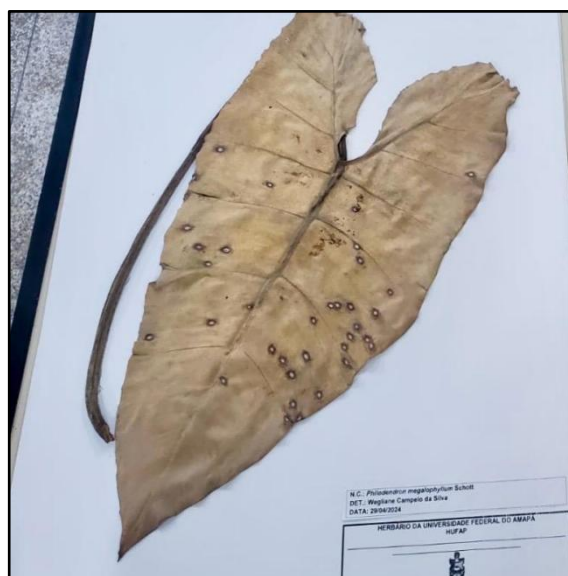


Fonte: O autor (2024).

Figura 7- (A) Raízes adventícias coletadas para a extração do óleo essencial; (B) Exsicata do espécime, depositada no Herbário da Universidade Federal do Amapá (HUFAP).



A)



B)

Fonte: Aldenor Alves Rabelo (2024).

4.2 EXTRAÇÃO DO OLEO ESSENCIAL

A extração do OE de *P. megalophyllum* foi realizada por meio da técnica de hidrodestilação em um sistema de Clevenger modificado, conforme o método descrito por (Craveiro *et al.*, 1981). As raízes adventícias frescas foram cortadas em pequenos pedaços, pesadas e, em seguida, trituradas em um turbulizador. O material foi então transferido para um balão de fundo redondo de 5000 mL e submerso em água destilada.

Após a extração, o OE foi armazenado em um frasco de rosca mantido em um freezer a -20°C para evitar a evaporação dos compostos voláteis. O rendimento do OE foi calculado em porcentagem peso/peso (%R), pela seguinte equação:

$$\%R = \frac{\text{massa do óleo extraído}}{\text{massa do material}} 100$$

4.3 ANÁLISE QUÍMICA DO OLEO ESSENCIAL

A caracterização da composição química do OE foi realizada no Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais (LTPN) da Universidade Federal Fluminense (UFF) por meio da técnica de Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM). Para a análise, foi preparada uma amostra de 1 mL do óleo essencial diluído em hexano.

O equipamento utilizado foi um cromatógrafo Shimadzu GCMS-QP2010, equipado com uma coluna capilar RTX-5MS (5% difenil/95% dimetil polissiloxano) de 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 µm de espessura do filme (df). A temperatura do forno foi programada de 60 °C a 250 °C, com uma taxa de aquecimento de 3 °C/min. A temperatura da fonte de íons foi ajustada a 200 °C e a ionização eletrônica a 0,84 kV. O hélio foi empregado como gás de arraste, a uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min e pressão de entrada de 57,0 kPa.

Uma alíquota de 1,0 µL da diluição do óleo foi injetada no GC/EM. As concentrações relativas (%) dos componentes foram calculadas por meio do software do equipamento. A identificação dos picos foi realizada por comparação de seus índices de retenção (IR), calculados com base em uma série de n-alcenos (C9 a C17), e pela análise do padrão de fragmentação dos espectros de massas, confrontados com os dados da biblioteca do equipamento.

4.4 BIOENSAIOS

4.4.1 Criação de Mosquitos

Fêmeas adultas e formas imaturas da espécie *Ae. aegypti* da cepa Rockefeller foram obtidas de colônias mantidas no insetário do Laboratório de Arthrolab da Universidade Federal do Amapá. O ambiente climatizado, com temperatura entre 28 °C e 30 °C, umidade relativa do ar entre 70% e 80% e fotoperíodo de 12 horas (L:D 12:12). Os mosquitos utilizados nos ensaios tinham idade entre 4 e 10 dias e foram alimentados com uma solução de sacarose a 10% nos dois dias que antecederam o experimento.

4.4.2 Ensaio de Repelência

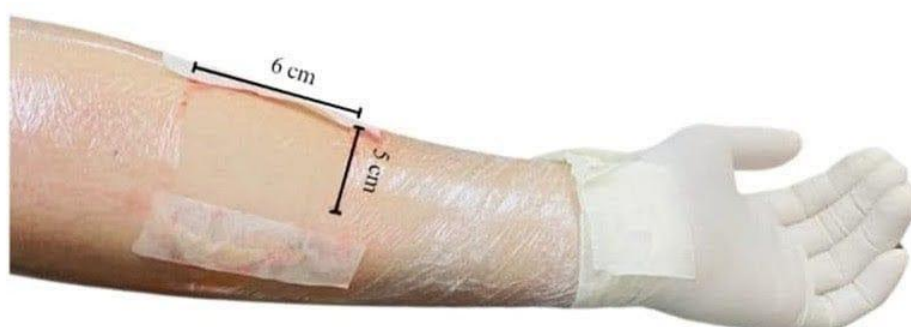
O bioensaio de repelência foi conduzido de acordo com o protocolo da World Health Organization (Who, 2009). Foram utilizadas cinco gaiolas com dimensões de 40 cm x 40 cm x 40 cm, cada uma contendo 50 fêmeas jovens do mosquito *Ae. aegypti*. Os ensaios foram realizados no período das 08h00 às 12h00, em conformidade com o horário de maior atividade de picada da espécie.

Os voluntários realizaram a higienização dos antebraços e das mãos com água e sabão neutro, seguida de desinfecção com álcool a 70%. Em seguida, na fase de controle, eles inseriram seus antebraços não tratados em gaiolas contendo mosquitos

por um período de 15 segundos, com o objetivo de avaliar a atratividade basal da pele. Para prevenir picadas indesejadas, cada voluntário utilizou luvas de látex e envolveu os antebraços com filme de PVC, mantendo-os protegidos durante todo o procedimento.

Os antebraços direitos foram designados para a aplicação do controle negativo e os esquerdos para as concentrações-teste. Para cada tratamento (62,5; 125; 250 e 500 µg/mL), um volume de 1 mL foi aplicado em uma área demarcada de 6 cm x 5 cm no antebraço (figura 8).

Figura 8- Áreas de aplicação do controle negativo e das concentrações-teste nos antebraços dos voluntários.



Fonte: O autor (2024).

Após 30 minutos da aplicação de cada tratamento, os antebraços foram inseridos nas gaiolas por um período de três minutos. Nesse intervalo, o número de pousos e de picadas foi observado e registrado. Esse procedimento foi repetido a cada 30 minutos subsequentes, totalizando 180 minutos de observação. As avaliações foram realizadas em cinco repetições.

Os dados obtidos nos bioensaios foram utilizados para calcular o percentual de inibição de picadas para cada tratamento, por meio da seguinte fórmula:

$$\text{Proteção(\%)} = \frac{\text{N}^\circ \text{ picadas no controle negativo} - \text{N}^\circ \text{ picadas no óleo}}{\text{N}^\circ \text{ picadas no controle negativo}} \times 100$$

4.4.3 Atividade adúltica em Garrafas

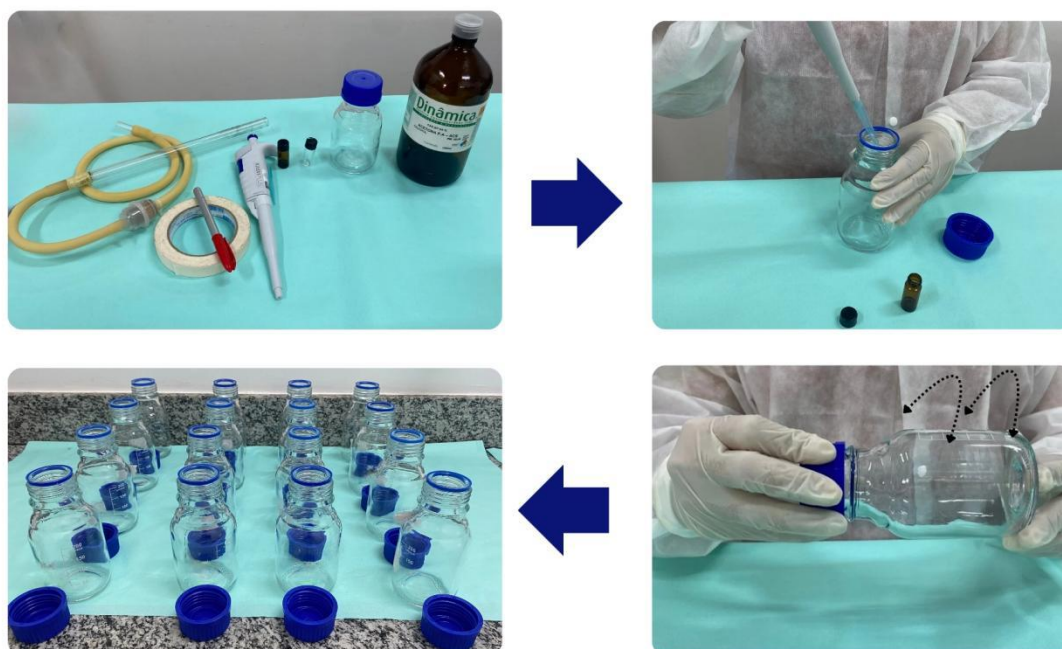
O bioensaio em garrafa, que avalia a suscetibilidade a inseticidas, foi realizado de acordo com o protocolo da Organização Mundial da Saúde (Who, 2022). As

garrafas foram preparadas conforme as diretrizes técnicas do Laboratório Arthrolab da Universidade Federal do Amapá (UNIFAP) (figura 9).

Previamente aos testes, foi necessário estabelecer o tempo diagnóstico para o óleo essencial. Esse parâmetro é definido como o tempo de exposição necessário para causar 100% de mortalidade em uma população de mosquitos de referência, sabidamente suscetível. Para a condução dos ensaios, foram utilizados vinte frascos de vidro de 250 mL com tampa de rosca.

Todos os frascos de vidro foram limpos, secos em estufa e rotulados conforme as concentrações e o controle. O interior de cada frasco foi revestido com 1 mL de uma solução do OE em acetona nas concentrações de 0.7, 1.0, 1.25 e 1.5 mg/mL, além do controle negativo e positivo (K-Othrine® SC25) (figura 9).

Figura 9- Preparação dos frascos para o bioensaio de suscetibilidade em garrafas.



Fonte: O autor (2025).

Para o revestimento, os frascos foram posicionados em um ângulo de 45° com a abertura voltada para cima. Adicionou-se a solução (OE) com uma pipeta e, em seguida, os frascos foram tampados e girados suavemente por pelo menos cinco vezes, a fim de garantir um revestimento completo e uniforme.

Para avaliar a eficácia do OE como adulticida, 15 mosquitos foram introduzidos cuidadosamente em cada garrafa. A mortalidade foi registrada em intervalos de 15

minutos, durante um período de 60 minutos. A mortalidade de cada tratamento foi calculada somando-se o número de mosquitos mortos em todas as suas réplicas e expressando o resultado como uma porcentagem do número total de mosquitos utilizados.

$$\text{Mortalidade(\%)} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de mosquitos mortos}}{\text{N}^{\circ} \text{ de mosquitos no tratados}} \times 100$$

4.4.4 Atividade Larvicida

Para a atividade larvicida, foram empregadas larvas de terceiro instar (L3), a fim de prevenir a pupação durante o período de avaliação. As larvas foram mantidas em uma sala climatizada (12 m²) sob condições controladas de temperatura (26 a 28 °C), umidade relativa do ar (70 a 80%) fotoperíodo de 12 horas (L:D 12:12). Os bioensaios larvicidas seguiram o protocolo da World Health Organization (Who, 2005). Foram utilizadas cinco réplicas de três concentrações (62,5, 125 e 250, ppm) do OE, além do controle negativo Dimetilsulfóxido (DMSO).

Para cada repetição de um tratamento, foi utilizado um béquer de 100 mL. Em cada béquer, foram adicionados 99 mL de água destilada e 1 mL da solução-teste da concentração. Em seguida, 10 larvas foram cuidadosamente transferidas para a solução com o auxílio de uma pipeta de Pasteur.

A mortalidade larval foi registrada nos tempos de 24 e 48 horas após a exposição. Foram consideradas mortas as larvas que não respondiam a estímulos. O percentual de mortalidade foi então calculado pela fórmula:

$$\text{Mortalidade (\%)} = \frac{\text{Número de larvas mortas}}{\text{Número de larvas testadas}} \times 100$$

4.5 ANÁLISE MORFOLOGICA POR MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREFURA (MEV) E ÓPTICA

A análise morfológica externa das larvas foi realizada após o ensaio de atividade larvicida, comparando-se os grupos controle e experimental. As estruturas observadas foram: cabeça (H), tórax (TH), segmentos abdominais (AB), sifão respiratório (S) e papilas anais (AP).

As larvas foram fixadas em solução de formaldeído a 10%, conforme metodologia adaptada de Oliveira *et al.* (2017). As amostras foram então avaliadas

por duas técnicas: (I) Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV): Realizada sob baixo vácuo em um microscópio de bancada, modelo TM3030Plus (Hitachi, Japão), no Laboratório de Pesquisa em Fármacos da UNIFAP. (II) Microscopia Óptica: Realizada em um microscópio modelo BX41 (Olympus).

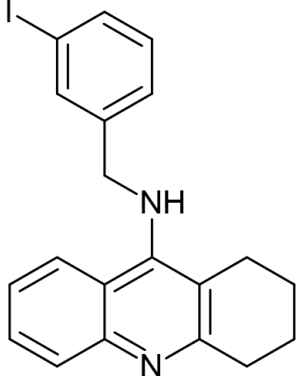
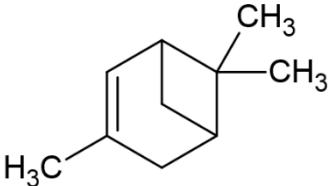
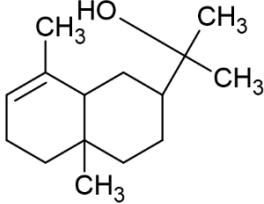
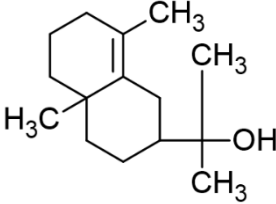
4.6 DOCKING MOLECULAR

A realização do estudo de docking molecular, utilizou o programa GOLD 2020.1 (Genetic Optimisation for Ligand Docking), destinado à análise das possíveis interações entre alvo e ligante. Esse software emprega um algoritmo genético (GA), o qual permite otimizar o tempo de encaixe e selecionar a conformação mais favorável (Verdonk *et al.*, 2003).

Entretanto, antes da execução do docking propriamente dito, torna-se necessária a validação do alvo, que consiste na comparação entre dados experimentais e teóricos, a fim de verificar se o programa é capaz de reproduzir resultados semelhantes. Essa validação é feita com base no valor do RMSD (Root Mean Square Deviation), sendo considerado aceitável quando inferior a 2 Å, pois indica que o ligante foi corretamente posicionado na região ativa de forma semelhante ao observado experimentalmente. Além disso, esse processo fornece informações sobre os centróides e o raio da região ativa, parâmetros que serão empregados posteriormente no estudo de docking (Gutowska; Machoy; Machaliński, 2005; Hevener *et al.*, 2009).

As estruturas cristalográficas do complexo AChE de *Drosophila melanogaster*, foi obtida por meio do banco de dados Protein Data Bank (PDB), com código PDB ID 6XYU, complexado com o 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina, um derivado da Tacrina. A partir da validação do alvo, seguiu-se, então, para a análise do docking entre as substâncias α -pineno, 5,7- Diepi- α -eudesmol e 10-Epi- γ -eudesmol (figura 10).

Figura 10- Estrutura molecular das substâncias 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina, α -pineno, 5,7- Diepi- α -eudesmol e 10-Epi- γ -eudesmol, respectivamente.

 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina	 α-pineno
 5,7- Diepi-α-eudesmol	 10-Epi-γ-eudesmol

Fonte: O autor (2025).

4.7 ANÁLISE DE DADOS

A análise estatística dos percentuais médios de picadas ao longo do tempo foi conduzida por meio da análise de variância (ANOVA), adotando-se um nível de significância de $p < 0,05$. As comparações múltiplas entre os grupos foram feitas com o teste *post hoc* de Tukey, utilizando o software GraphPad Prism, versão 8.02 (GraphPad Software Inc., San Diego, Califórnia, EUA).

Nos ensaios de atividade adulticida e larvicida, a estimativa dos valores da Concentração Letal 50% (CL₅₀) e 90% (CL₉₀) foi realizada por Análise Probit para os tempos de exposição de cada ensaio, com o software Stat Graphic Centurium XXV.1 (Stat Ease Co. MA. USA).

4.8 ASPECTOS LEGAIS

A presente pesquisa foi conduzida de acordo com observância aos preceitos éticos e legais vigentes. O protocolo experimental envolvendo seres humanos (ensaios de repelência) foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o parecer nº 6.825.352 (Anexo 3). A participação dos voluntários foi

condicionada à leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Em conformidade com a Lei nº 13.123/2015, as atividades de acesso ao patrimônio genético da espécie *P. megalophyllum* foram registradas no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), sob o cadastro nº A7EF76E (Anexo 5). O registro assegura a regularidade legal da coleta do material vegetal e das atividades de pesquisa e desenvolvimento tecnológico realizadas com o óleo essencial da referida espécie.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

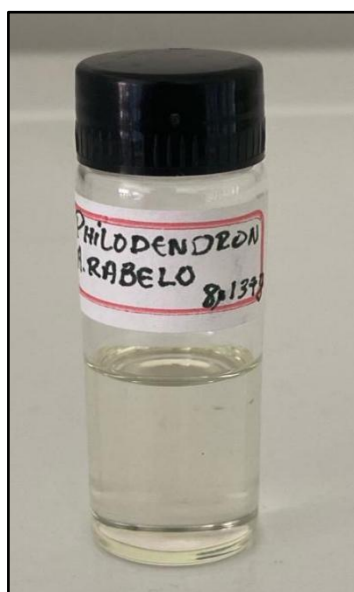
5.1 RENDIMENTO DO ÓLEO ESSENCIAL

Foi coletada uma amostra de 5,582 kg de raízes adventícias de *P. megalophyllum* e levada ao Laboratório de Nanobiotecnologia Fitofarmacêutica da UNIFAP para a extração do óleo essencial. O rendimento obtido foi de 0,146%.

A literatura consultada não apresenta relatos sobre o rendimento do OE de *P. megalophyllum*. No entanto, um estudo de Bacchus, (2016) com outras espécies do gênero *Philodendron* spp. demonstrou rendimento de 0,046% em raízes frescas e 0,030% em raízes secas. A partir dessa comparação, o rendimento obtido neste estudo é considerado satisfatório.

O OE de *P. megalophyllum* se apresenta incolor, conforme ilustrado na figura 11.

Figura 11- Óleo essencial extraído das raízes adventícias de *Philodendron megalophyllum*



Fonte: O autor (2023).

O rendimento de óleo essenciais podem ser influenciados por diversos fatores endógenos e exógenos, que não se restringe apenas a parte da planta utilizada, mas também a fatores ambientais, estado fisiológico, métodos de extração etc., (Mugao, 2024).

Estudos apontam que fatores ambientais como o tipo de solo, temperatura, disponibilidade hídrica e luminosidade também influencia na produção e a composição

dos OE (Das; Prakash, 2024; Tursun, 2022). Assim, a técnica de extração, o tempo de destilação e o modo do material (frescos ou seco) pode afetar o rendimento final do OE (Batista *et al.*, 2025; Marques *et al.*, 2023).

5.2 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO OLEO ESSENCIAL

O OE de *P. megalophyllum* foi caracterizado por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-MS), resultando na identificação de 15 constituintes químicos. Os compostos majoritários foram: 5-epi-7-epi- α -eudesmol (66,6%), α -pineno (5,3%), 10-epi- γ -eudesmol (5,3%), β -pineno (4,3%) e trans-cadina-1(6),4-dieno (3,0%) (figura 12). Os resultados completos estão detalhados na tabela 1.

Tabela 1- Composição fitoquímica do óleo essencial das raízes adventícias de *P. megalophyllum*

Constituintes	RT (min) a	KICAL b	KILIT c	%
α -pineno	5,29	932	932	5,3
β -pineno	6,39	976	974	4,3
(Z)- β -ocimeno	7,93	1037	1037	2,6
trans-cadina-1(6),4-dieno	21,77	1475	1475	3,0
α -selineno	22,74	1498	1498	0,5
δ -amorfeno	23,16	1508	1511	0,5
7-epi- α -Selineno	23,55	1518	1520	1,1
trans-Cadina-1,4-dieno	24,23	1535	1533	3,2
Não identificado	24,93	1552	-	0,5
trans-Dauca-4(11),7-dieno	25,10	1556	1556	2,2
cis-Muurool-5-en-4- α -ol	25,26	1560	1559	0,4
Maaliol	25,58	1568	1566	0,6
Não identificado	25,89	1576	-	0,6
viridiflorol	26,64	1595	1592	1,4

5-epi-7-epi- α -eudesmol	27,18	1608	1607	66,6
Não identificado	27,38	1613	-	1,1
10-epi- γ -eudesmol	27,75	1623	1622	5,3
α -acorenol	28,08	1632	1632	1,0
Total				97,80

Legenda:

RT: Tempo de Retenção

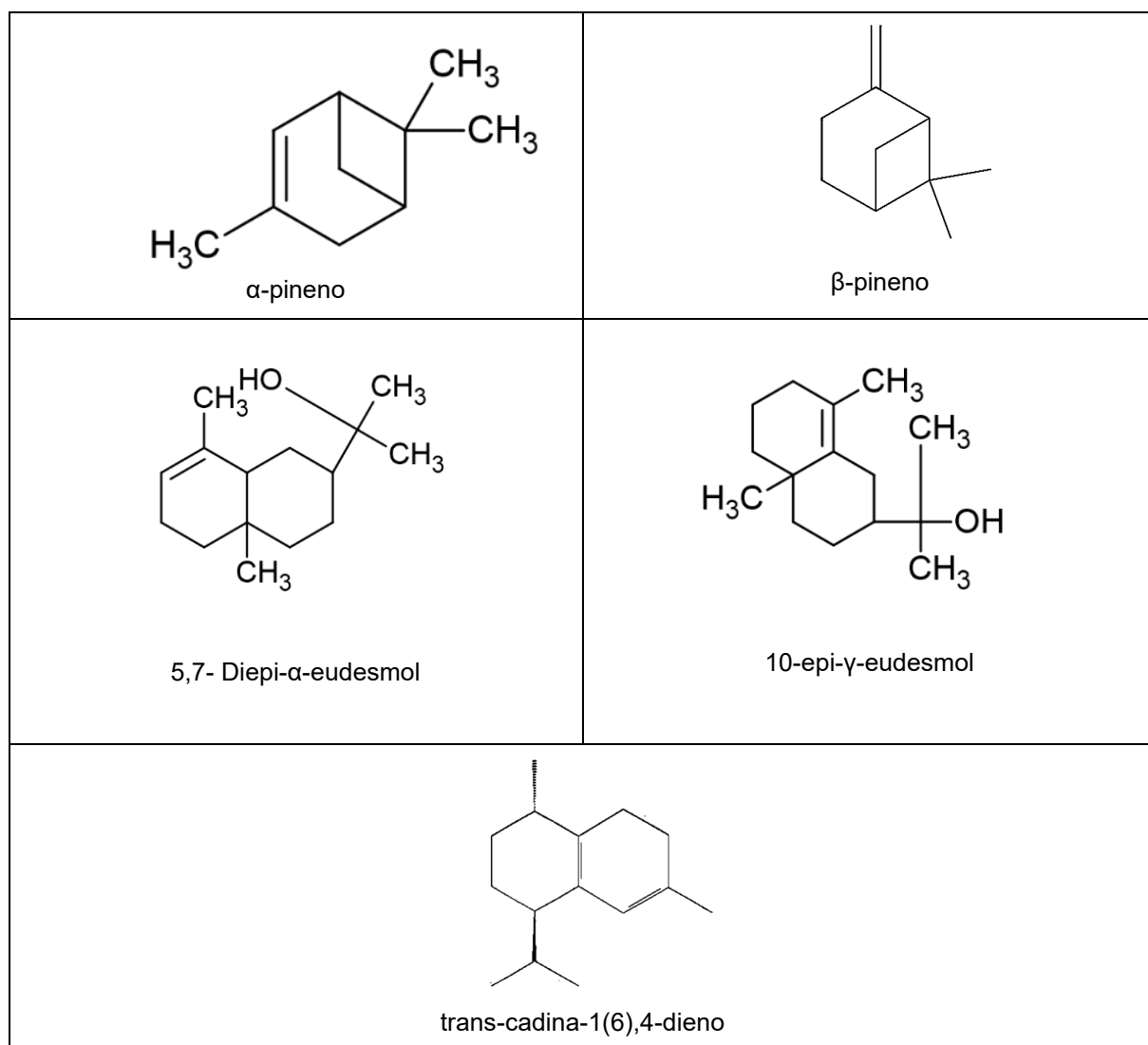
KICAL: Índice de retenção Calculado

KILIT: Índice Retenção Obtido da Literatura

%: Porcentagem Relativa

Fonte: O autor (2023).

Figura 12. Estruturas químicas representativas dos compostos majoritários do óleo essencial de *Philodendron megalophyllum*



Fonte: O autor (2025).

Os compostos majoritários do óleo essencial de *P. megalophyllum* pertencem à classe dos sesquiterpenos, sendo os principais: 5-epi-7-epi- α -eudesmol (66,6%), 10-epi- γ -eudesmol (5,3%) e trans-cadina-1(6),4-dieno (3,0%) (Raharivelomanana *et al.*, 1998).

Embora não tenham sido encontrados estudos específicos sobre a atividade do 5-epi-7-epi- α -eudesmol e do 10-epi- γ -eudesmol, esses compostos são eudesmanos (Rodrigues, 2008). Esta classe de sesquiterpenos já demonstrou diversas atividades biológicas, incluindo ação ovicida contra *Pediculus humanus capitis* (pioelho) (Yang *et al.*, 2004) e atividade larvicida e adulticida contra o mosquito *Ae. aegypti* (Sarma *et al.*, 2019). Já para o trans-cadina-1(6),4-dieno, estudos como o de Dongseop KimKim, (2018) relatam sua atividade biológica no alívio da dermatite.

O OE também contém monoterpenos, com destaque para os isômeros α -pineno (5,3%) e β -pineno (4,3%), conhecidos por exercerem diversas atividades biológicas (Rhuanny Tolentino Limeira *et al.*, 2024). O α -pineno demonstrou atividade promissora contra as formas adulta e larval do mosquito *Ae. aegypti* (Sarma *et al.*, 2019). Por sua vez, o potencial imunomodulador e antimicrobiano do β -pineno foi demonstrado por Costa, (2017), que observou inibição de espécies reativas de oxigênio (ROS). A atividade larvicida do β -pineno também foi comprovada, causando elevada mortalidade nas larvas de *Anopheles subpictus*, *Aedes albopictus* e *Culex tritaeniorhynchus* (Govindarajan; Sivakumar, 2012). De acordo com Simas *et al.* (2004), a atividade biológica do α - e β -pineno está diretamente ligada a características estruturais específicas, como a presença de uma dupla ligação em seu esqueleto bicíclico.

Castellar *et al.* (2013) estudaram a composição química do óleo essencial de *P. fragrantissimum*. Os constituintes majoritários identificados foram: β -cariofileno (29,9%), limoneno (15,8%), α -selineno (15,7%), β -selineno (11,5%), α -pineno (3,4%), α -copaeno (3,2%), β -pineno (2,5%), δ -cadineno (2,9%) e γ -eudesmol (2,9%). Dos trinta constituintes investigados pelos autores, apenas quatro coincidiram com os encontrados no óleo essencial de *P. megalophyllum* (investigado neste estudo).

Ressalta-se que a composição química e a concentração dos OE podem apresentar variações significativas em decorrência de fatores como a localização geográfica, as condições climáticas e o período sazonal (Aguiar *et al.*, 2015; Luo *et al.*, 2022; Vokou; Kokkini; Bessiere, 1993).

A literatura consultada não apresenta relatos de estudos envolvendo mosquitos (Culicidae) e a espécie *P. megalophyllum*. No entanto, outras espécies do gênero têm sido investigadas por sua atividade contra vetores. Alliance *et al.* (2017), por exemplo, avaliaram a atividade larvica de *P. deflexum* em larvas de *Ae. aegypti* e *Anopheles albimanus*, com resultados promissores observados em até 48 horas. Da mesma forma, Rocha; Navarro; Pimentel, (2019) utilizaram o extrato de *P. bipinnatifidum* como larvica contra *Ae. aegypti*. Já Saavedra, (2018) avaliou o potencial larvica da nanoemulsão do óleo essencial de *P. fragrantissimum* no combate ao mosquito *Ae. aegypti*.

5.3 ATIVIDADE REPELENTE

No ensaio de repelência, o OE das raízes adventícias de *P. megalophyllum* mostrou-se efetivo por até 180 minutos nas concentrações de 62,5 µg/mL, 125 µg/mL, 250 µg/mL e 500 µg/mL, em comparação com o grupo controle (tabela 2 e figura 13).

Dutta *et al.* (2024) avaliaram a atividade repelente da espécie *Homalomena aromatica* (Araceae) contra o mosquito *Ae. aegypti*. Os resultados do bioensaio foram considerados satisfatórios, pois o OE obteve um tempo de proteção médio de 6,16 ± 0,23 h. No mesmo estudo, os autores também testaram uma mistura dos OE de *Homalomena aromatica* e *Citrus macroptera* (Rutaceae), e a combinação demonstrou um tempo de proteção de 6,33 ± 0,23 h contra o mosquito *Ae. aegypti*.

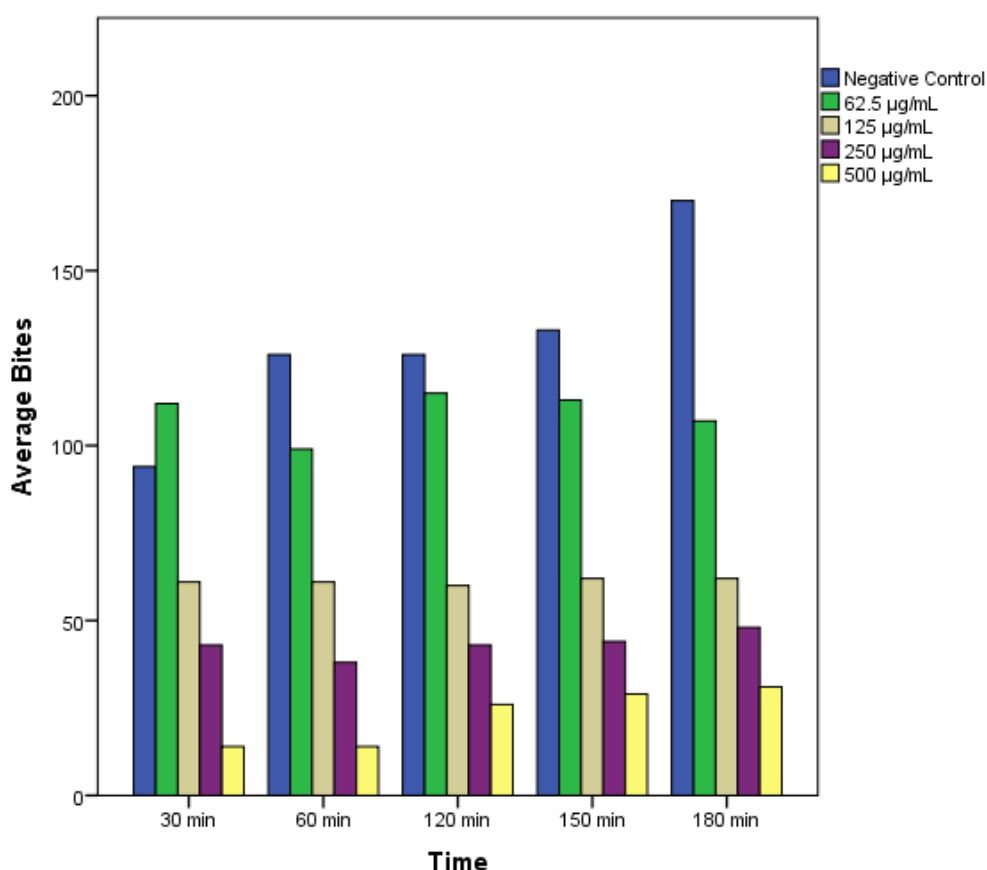
Tabela 2- Média do número de picadas de *Ae. aegypti* em bioensaio de repelência com óleo essencial de *P. megalophyllum* e controle negativo.

Time	62.5 µg/mL*	125 µg/mL*	250 µg/mL*	500 µg/mL*	Negative Control**
30	24.80 ± 1.30	12.2 ± 2.04	8.60 ± 0.54	2.80 ± 2.95	18.8 ± 4.91
60	19.80 ± 4.14	12.02 ± 1.78	7.60 ± 0.89	2.80 ± 2.68	25.2 ± 3.42
120	23 ± 1.87	12.0 ± 1.67	8.60 ± 1.67	5.20 ± 1.09	25.20 ± 5.71
150	22.60 ± 2.07	12.40 ± 1.67	8.80 ± 1.92	5.80 ± 1.09	26.60 ± 5.68
180	21.40 ± 2.07	12.40 ± 1.71	9.60 ± 1.14	6.2 ± 1.30	34.0 ± 5.0

Legenda: Os valores representam a Média ± Desvio Padrão. ** Controle Negativo: Etanol 70%. ANOVA: Significância estatística fixada em $p < 0,05$.

Fonte: O autor (2025).

Figura 13- Média do número de picadas em voluntários expostos ao OE *P. megalophyllum* em diferentes concentrações e controle negativo, avaliadas ao longo de 180 minutos.



Fonte: O autor (2025).

A Tabela 2 e o Gráfico (figura 13) demonstram as médias de picadas ao longo do período de exposição de 30 a 180 minutos. Observa-se uma clara relação dose-resposta (o aumento da concentração do OE resulta na redução do número de picadas). A maior eficácia repelente foi evidenciada nas concentrações de 250 e 500 µg/mL.

Em estudo de laboratório conduzido por Koinari *et al.* (2023), verificaram um efeito dose resposta para o OE de cipreste azul (*Callitris intratropica*), no qual o nível de proteção foi significativamente alto, atingindo cerca de 80% na maior concentração testada (dose cumulativa de 10,5%). Esse efeito também foi documentado por Manh; Tuyet (2020), que observaram tempos médios de proteção de 45, 90 e 165 minutos nas concentrações de 25%, 50% e 100%, respectivamente.

A atividade repelente do OE de *P. megalophyllum* é atribuída à sua composição química. A literatura descreve que os OE's são ricos em compostos voláteis, como monoterpenos e sesquiterpenos etc., (Costa , 2017; Da Silva; Ricci-Júnior, 2020;

Rhuanny Tolentino Limeira *et al.*, 2024; Rodrigues, 2008), os quais atuam sobre os receptores olfativos dos mosquitos (Dickens; Bohbot, 2013).

No OE de *P. megalophyllum*, a presença de compostos majoritários como o 5-epi-7-epi- α -eudesmol, o α -pineno e o β -pineno sugerem que estes podem ser responsáveis pela repelência observada. Essa atividade pode resultar tanto da ação isolada de cada um desses compostos quanto de um efeito sinérgico entre eles.

É importante contextualizar esses resultados em comparação com repelentes sintéticos/ comerciais, como o DEET, que é considerado o padrão de referência em muitos estudos. Pesquisas demonstram que o DEET pode oferecer proteção por até seis horas ou mais (Iqbal *et al.*, 2023; Sudakin; Trevathan, 2003).

Embora o OE de *P. megalophyllum* tenha apresentado um tempo de proteção inferior ao do DEET, sua eficácia comprovada por até 180 minutos (três horas) é um resultado expressivo para um produto de origem natural. Esse desempenho o posiciona como um candidato promissor para o desenvolvimento de futuras formulações de biorrepelentes, como alternativa aos compostos sintéticos.

A Análise de Variância (ANOVA) (Tabela 4) revelou um efeito estatisticamente significativo dos tratamentos sobre a repelência, indicando que a média de pousos diferiu entre os grupos $F(4, 20) = 58,988$; $p < 0,05$). As comparações múltiplas pelo teste *post hoc* de Tukey (Tabela 4) indicaram que a concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$ foi a mais eficaz, apresentando uma média de picadas significativamente menor ($p < 0,05$) quando comparada ao grupo controle e às concentrações de 62,5 $\mu\text{g/mL}$ e 125 $\mu\text{g/mL}$.

Tabela 3- Análise de Variância (ANOVA) da média de pousos entre os tratamentos

	Soma dos Quadrados	df	Quadrado Médio	F	P
Entre Grupos	40418,560	4	10104,640	58,988	< 0,001
Nos grupos	3426,000	20	171,300		
Total	43844,560	24			

Fonte: O autor (2024).

Legenda:

F= estatística de F;
P= Valor de significância;
df= grau de liberdade;

Tabela 4- Média cumulativa do número de picadas de *Ae. aegypti* e respectivos intervalos de confiança (IC 95%) para cada concentração do OE de *P. megalophyllum*.

Concentração	Número de picadas	IC 95%
62.5 µg/mL	109.2 ± 6.41*	101.2 ± 117.1
125 µg/mL	61.2 ± 0.83*	60.1 ± 62.24
250 µg/mL	43.20 ± 3.56*	38.78 ± 47.62
500 µg/mL	22.8 ± 8.22*	12.58 ± 33.02
Controle Negativo	129.8 ± 27.09	96.16 ± 163.44

Legenda: Desvio Padrão; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; Controle Negativo: Etanol 70%. * Estatisticamente significativo em relação ao controle ($p < 0,05$) pelo teste ANOVA com pós-teste de Tukey.

Fonte: O autor (2025).

Embora haja uma tendência de melhora com o aumento da concentração, não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos de 250 µg/mL e 500 µg/mL, nem entre os grupos de 125 µg/mL e 250 µg/mL. Desta forma, os resultados demonstram que o OE testado, especialmente nas concentrações a partir de 125 µg/mL, apresenta atividade repelente contra as fêmeas de *Ae. aegypti* quando comparado ao grupo controle.

5.4 ATIVIDADE ADULTICIDA EM GARRAFAS

A mortalidade de *Ae. aegypti* aumentou significativa (CL_{50} de 2176,5 µg/mL) em 15 minutos e de 457,5 µg/mL em 60 minutos, enquanto a CL_{90} decresceu de 4244,3 para 1169,3 µg/mL no mesmo intervalo. Esses valores sustentam uma relação tempo-efeito típica de bioensaios adulticidas, na qual exposições mais longas deslocam a curva de resposta para a esquerda por maior absorção cuticular e, no caso de OE, por contribuição de fase de vapor (Benelli; Pavela, 2018; Gupta; Gupta, 2022; Oladipupo; Hu; Appel, 2022; Who, 2022).

Ao comparar a eficácia do OE de *P. megalophyllum* com inseticidas convencionais, observa-se que, por se tratar de uma matriz vegetal complexa, são demandadas concentrações mais elevadas do que as de compostos sintéticos isolados (Morales *et al.*, 2019). Inseticidas de referência para adultos de *Ae. aegypti*, como a Deltametrina ou o Malation, apresentam valores de CL_{50} inferiores a 10 µg/mL em ensaios de suscetibilidade, conforme evidenciado por Kataki (2025). Morales *et al.* (2019), compararam a eficácia de sintéticos em cepas de referência (Rockefeller),

obtendo valores de CL₅₀ reduzidos (Deltametrina: 0,770 ppm; Malation: 11,068 ppm). Embora a CL₅₀ de 457,4 µg/mL obtida neste estudo seja numericamente superior, o OE de *P. megalophyllum* oferece vantagens como potencial bioinseticida por ser uma matriz multicomponente, o que dificulta o desenvolvimento de resistência pelas populações de mosquitos. A Tabela 5 consolida esses parâmetros para os diferentes tempos de exposição analisados.

Tabela 5- Parâmetros de letalidade (LC₅₀ e LC₉₀) do óleo essencial de *P. megalophyllum* sobre larvas de *Ae. aegypti* em diferentes tempos de exposição.

<i>P. megalophyllum</i>		<i>Ae. aegypti</i>		
Tempo	15 min	30 min	45 min	60 min
LC ₅₀ *	2176.5	1002.7	815.9	457.4
C.I	(1649.3 – 4690)	(873.6 – 1130.1)	(696.1 – 915.2)	(285.2 – 587.8)
LC ₉₀ *	4244.3	1879.8	1468.4	1169.3
C.I	(2916.6 – 11077.2)	(1653 – 2274.8)	(1335 – 1667.3)	(1041.9 – 1334.6)

Legenda: LC₅₀, LC₉₀: Concentrações letais capazes de eliminar 50% e 90% da população testada, respectivamente. * IC_{95%}: Intervalo de Confiança de 95%.
Fonte: O autor (2025).

As curvas dose-resposta ajustadas por regressão corroboram a consistência do padrão dose-dependente. Em 15 minutos, a inclinação positiva foi ($\beta = 0,0006198$; $p < 0,004$); em 30 minutos, a magnitude do coeficiente aumentou ($\beta = 0,0014611$; $p < 0,001$); em 45 minutos, foi ainda maior ($\beta = 0,0019641$; $p < 0,001$); e, em 60 minutos, manteve-se elevado ($\beta = 0,0018003$; $p < 0,001$), reforçando o efeito mesmo com variações metodológicas inerentes a bioensaios com matrizes vegetais.

O padrão observado é coerente com diretrizes e manuais técnicos para avaliação da suscetibilidade e da resistência em mosquitos, tanto no procedimento de frascos quanto em metodologias OMS para adultos, nas quais tempos de exposição mais longos tendem a aumentar a sensibilidade do ensaio e a reduzir a concentração necessária para alcançar efeitos letais equivalentes (CDC, 2024; Who, 2022). Em particular, os protocolos da OMS e do CDC enfatizam que a duração da exposição, a temperatura, a preparação das superfícies e a leitura padronizada da mortalidade são determinantes para a comparabilidade e para a interpretação dos achados (CDC, 2024; Who, 2022).

Ao considerar a natureza do agente avaliado, o OE de *P. megalophyllum*, algumas nuances se impõem. Os OE's são misturas multicomponentes, complexas, com composição variáveis. De acordo com Benelli; Pavela, (2018); Du *et al.* (2015);

Knaak; Fiuza, (2010); Raybaudi-Massilia; Mosqueda-Melgar; Martín-Belloso, (2006), essas exercem diferentes mecanismos de ação que podem dificultar significativamente a capacidade dos insetos de metabolizar substâncias no organismo e, conseqüentemente, modular tanto a ação quanto a inclinação da curva de dose-resposta.

Ademais, a alta volatilidade e a baixa solubilidade aquosa, frequentemente citadas como limitações tecnológicas, influenciam a deposição e a cinética de liberação do ativo no bioensaio, afetando o balanço entre efeito por contato e fumigante (Garrido-Miranda; Giraldo; Schoebitz, 2022; Gupta; Gupta, 2022). Tais características ajudam a explicar o ganho expressivo de eficácia entre 15 e 30 minutos e a continuidade do deslocamento da curva até 60 minutos, quando a fração volátil já atingiu maior equilíbrio na exposição.

A inspeção dos testes de qualidade de ajuste indica o valor de p muito baixos para Pearson e Deviance em 15 e 30 minutos, além de significância em 45 minutos, sugerindo sobredispersão ou heterogeneidade não modelada entre replicatas; isso é consistente com a variabilidade química natural de OE.

A comparativa com a literatura sobre OE's em culicídeos respalda os achados. Estudos destacam que OE e seus constituintes exibem efeitos inseticidas e repelentes contra mosquitos, com múltiplos mecanismos de ação, incluindo modulação de receptores octopaminérgicos, interação com canais iônicos e inibição enzimática (AChE), além de efeitos fumigantes (Benelli; Pavela, 2018; Pavela, 2015). No contexto urbano e de saúde pública, o emprego de OE demanda atenção à padronização por quimiotipo e à estabilização tecnológica (nanoemulsão), estratégias que atenuam volatilidade, melhoram biodisponibilidade e prolongam o seu efeito (Garrido-Miranda; Giraldo; Schoebitz, 2022; Oladipupo; Hu; Appel, 2022). Esses desenvolvimentos tecnológicos, somados à observação de CL₅₀ e CL₉₀ decrescentes com o tempo neste estudo, reforçam a pertinência de considerar formulações que maximizem contato efetivo e sustentem liberação controlada do ativo.

As diretrizes OMS/CDC recomendam interpretar valores de CL em conjunto com ensaios diagnósticos padronizados de suscetibilidade, levando em conta variáveis ambientais (temperatura, umidade) e temporais (tempo de leitura). A integração com painéis de sinergistas e, quando pertinente, com marcadores de mecanismo (ex., avaliações metabólicas) tem sido adotada para diferenciar efeitos de penetração daqueles relacionados a alterações em sítios-alvo (CDC, 2024; Who,

2022). Embora a presente pesquisa não tenha incluído tais complementos, os resultados apontam que o tempo de exposição iguais ou superiores a 30-45 minutos oferecem maior poder discriminativo para compostos voláteis, como sugerem a curva mais à esquerda e a redução dos ICs em 60 minutos.

De modo geral, o OE de *P. megalophyllum* apresentou atividade aduictida relevante contra *Ae. aegypti*, com clara dependência temporal, CL₅₀ e CL₉₀ decresceram substancialmente de 15 para 60 minutos, e as curvas dose-resposta de 30 e 60 minutos evidenciaram deslocamentos sucessivos para menores concentrações.

5.5 ATIVIDADE LARVICIDA

A mortalidade larval aumentou com a concentração e com o tempo de exposição (tabela 6 e figura 14). Em 24h, as médias ± DP foram 3,4 ± 1,14; 3,8 ± 0,837 e 5,4 ± 1,14 para 62,5; 125 e 250 µg/mL, respectivamente, com ausência de óbitos nos controles água destilada e DMSO. Às 48h, as médias aumentaram para 6,6 ± 1,52; 7,2 ± 0,837 e 8,2 ± 1,30 nos mesmos níveis de concentração, novamente com 0,0 ± 0,0 nos controles.

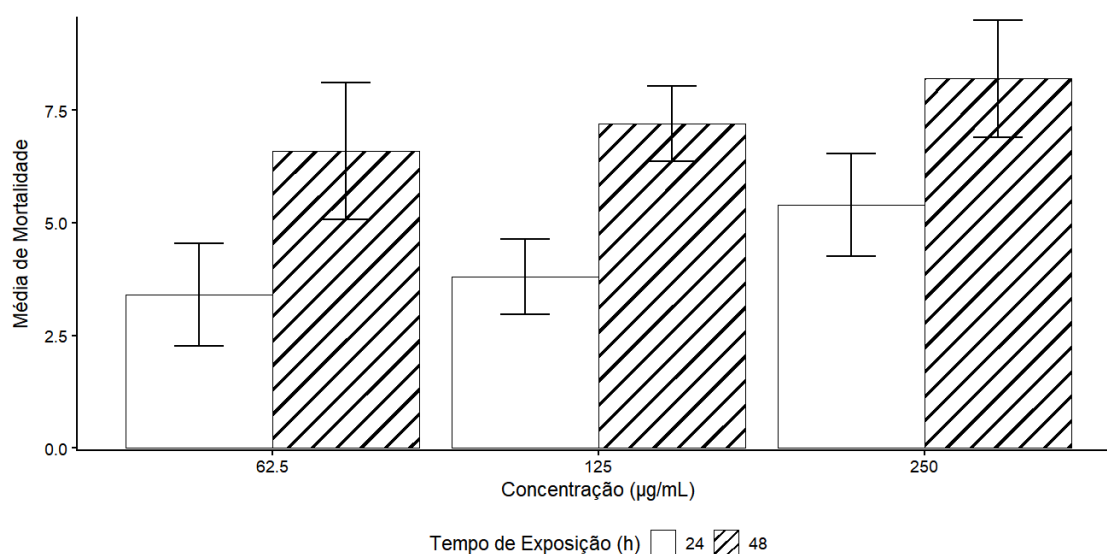
Tabela 6- Média e desvio padrão da mortalidade larval de *Ae. aegypti* por concentração de óleo essencial de *P. megalophyllum* após 24 e 48 horas de exposição

Grupos tratados – OE <i>P. megalophyllum</i>					
Tempo de exposição	Controle de água destilada	Controle DMSO	62,5 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL
24h	0,0±0,0 ^a	0,0±0,0 ^a	3.4±1.14 ^b	3.8±0.837 ^c	5.4±1.14 ^d
48h	0,0±0,0 ^a	0,0±0,0 ^a	6.6±1.52 ^b	7.2±0.837 ^c	8.2±1.30 ^d

Legenda: Valores expressos em Média ± Desvio Padrão (DP). Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatística significativa entre os grupos (p < 0,05) pelo teste de Tukey. DMSO: Dimetilsulfóxido (solvente).

Fonte: O autor (2025).

Figura 14- Mortalidade larval de *Ae. aegypti* submetidas a diferentes concentrações do óleo essencial de *P. megalophyllum* nos tempos de 24 e 48 horas de exposição.



Fonte: O autor (2025).

A análise do probit indicou efeito significativo ($z = 5,34$; $p < 0,001$) em 24h e 48 h ($z = 7,08$; $p < 0,001$), consistente com o gradiente concentração/resposta observado nas médias. Os modelos apresentaram boa verossimilhança ($\log-L = -109,266$ em 24 h; $-107,611$ em 48 h).

Em termo de letalidade (tabela 7), a CL_{50} passou de 203,98 µg/mL (167,85 – 263,91) em 24h para 89,72 µg/mL (64,80 – 112,77) em 48h; a CL_{90} reduziu de 424,11 µg/mL (339,60 – 600,89) para 241,28 µg/mL (204,63 – 301,23), indicando ganho de eficácia com o tempo de exposição.

Ao comparar esses achados com inseticidas convencionais (sintéticos), como o organofosforado e temefós, nota-se a disparidade típica entre compostos isolados e matrizes vegetais. O temefós, amplamente utilizado no controle de formas imaturas, apresenta valores de CL_{50} frequentemente reportados abaixo de 0,0025 ppm em colônias suscetíveis (Para *et al.*, 2006). Adicionalmente, Ramzan; Manzoor; Oneeb. (2023), avaliaram a suscetibilidade ao temefós em larvas de laboratório, encontrando uma CL_{50} de 1,43 mg/L. Como relatado em estudos anteriores, o uso contínuo de inseticidas sintéticos tem gerado pressão seletiva sobre as larvas, favorecendo a resistência (Para *et al.*, 2006; Ramzan; Manzoor; Oneeb, 2023). Apesar de apresentar uma CL_{50} numericamente superior, a complexidade química do OE de *P. megalophyllum* sugere vantagens estratégicas, uma vez que a ação de múltiplos componentes dificulta o desenvolvimento de resistência pelo vetor.

Tabela 7- CL₅₀ e CL₉₀ do óleo essencial de *P. megalophyllum* sobre larvas de *Ae. aegypti* após 24 e 48 horas de exposição.

		24h	48h
<i>Philodendron megalophyllum</i>	CL ₅₀ (µg/mL)	203,980	89,7203
	Erro Padrão	22,0879	11,7516
	IC _{95%}	(167,847 – 263,913)	(64,7961 – 112,772)
	CL ₉₀ (µg/mL)	424,113	241,284
	Erro Padrão	58,0155	22,9835
	IC _{95%}	(339,599 – 600,890)	(204,626 – 301,234)

Legenda: CL₅₀ e CL₉₀: Concentrações letais capazes de causar a mortalidade de 50% e 90%, respectivamente; IC_{95%}: Intervalo de Confiança a 95%

Fonte: O autor (2025).

Quando comparados à literatura, esses valores colocam o OE de *P. megalophyllum* como promissor larvicida contra o *Ae. aegypti*. Em estudo com outras espécies do gênero (*P. bipinnatifidum*), extratos brutos de diferentes partes da planta apresentaram CL₅₀ na faixa de dezenas de mg/mL (ex., 46,6 – 78,9 mg/mL), substancialmente menos potentes que os valores na ordem de 10⁻¹ mg/mL aqui observados para OE's. Essa diferença é coerente com a maior densidade de monoterpenos e sesquiterpenos em OE em relação a extratos hidroalcoólicos (Rickli *et al.*, 2020).

Ainda dentro do gênero, OE de *P. meridionale* demonstraram atividade inseticida em ectoparasitas, e óleos de *P. acutatum* e *P. fragrantissimum* apresentam perfis ricos em monoterpenos (ex., α e β-pineno) e sesquiterpenos (β-cariofileno, selinenos, β-bisaboleno), classes frequentemente estudadas em diversos alvos. Embora sejam em diferentes alvos biológicos, sustentam a plausibilidade biológica da atividade observada para *P. megalophyllum* sobre *Ae. aegypti* e sugerem que compostos terpênicos dominantes possam mediar o efeito. (Castellar *et al.*, 2013; Swiech *et al.*, 2021; Viana *et al.*, 2002).

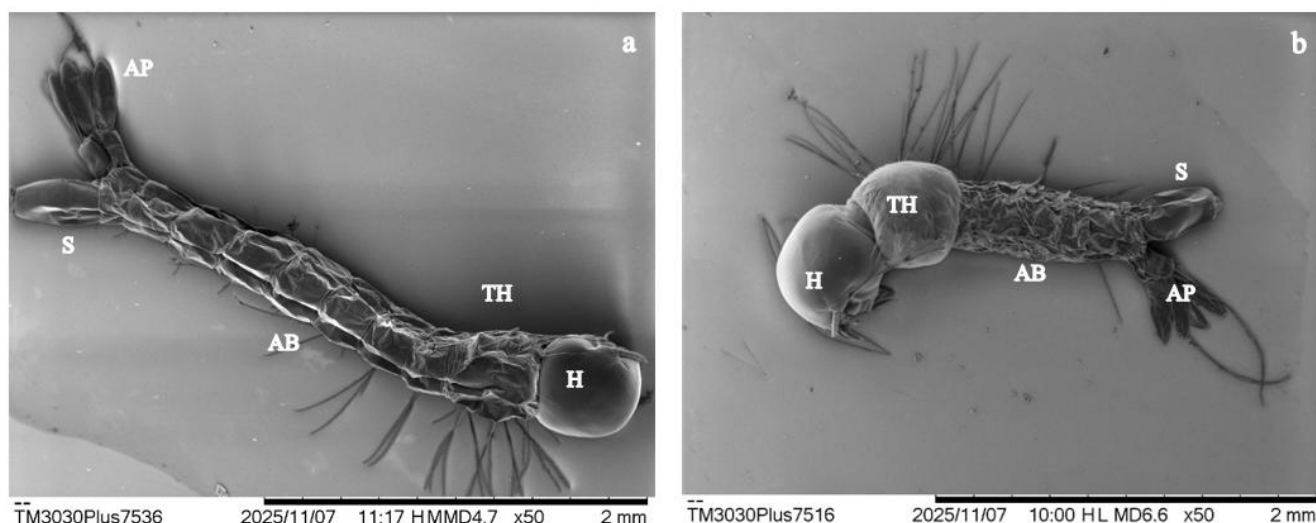
Do ponto de vista toxicológico, a literatura descreve múltiplos modos de ação para OE em culicídeos como: (I) Rompimento das membranas e homeostase iônica, e perda da integridade estrutural; (II) inibição de alvos neurotóxicos como a AChE, culminando em disfunção neuromuscular. Esses mecanismos são compatíveis com terpenoides maiores reportados em *Philodendron* spp (Botelho *et al.*, 2022; Pratti *et al.*, 2015).

Em síntese, os resultados indicam que o OE de *P. megalophyllum* apresenta relevante efeito larvicida contra *Ae. aegypti*, corroborando os achados da literatura sobre o potencial biológico do gênero *Philodendron* spp.

5.5.1 Análise Morfológica das Larvas

A microscopia eletrônica de varredura (MEV) (figura 15) e a microscopia óptica (figura 16) mostraram que as larvas pertencentes ao grupo controle (água e DMSO) permaneceram morfológicamente normais nas regiões da cabeça (H), tórax (TH), segmentos abdominais (AB), papilas anais (AP) e sifão (S), bem como nas cutículas. Contudo, nos grupos tratados, a microscopia óptica (figura 16 c) evidenciou alterações nos segmentos abdominais (AB) e torácicos (TH). No MEV (figura 15 b), as larvas tratadas com o OE de *P. megalophyllum* apresentaram alterações na cutícula ao longo das regiões abdominal (AB) e torácica (TH). Observou-se, ainda, aspecto de encolhimento ao longo do abdômen e ausência de definição dos segmentos. Na microscopia óptica (figura 16 d), verificaram-se alterações internas, como escurecimento da região inferior da larva (intestino médio) e do abdômen (AB), além da destruição do ceco gástrico.

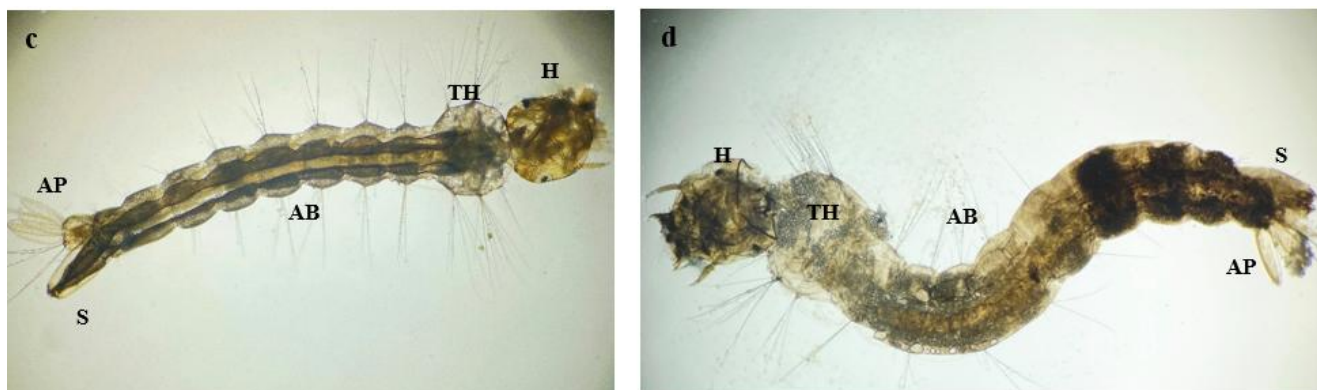
Figura 15- Micrografia das larvas de *Ae. aegypti* no microscópio de Varredura (MEV), controle DMSO (figura a) e tratamento 250 µg/mL do OE de *P. megalophyllum* (figura b)



Legenda: Controle (a) sem alterações morfológicas na cabeça (H), tórax (TH), segmentos do abdômen (AB), sifão (S) e papilas anais (AP). Larvas tratadas com OE de *P. megalophyllum* a 250 µg/mL (b) mostrando alterações nas cutículas, abdômen (AB) e tórax (TH).

Fonte: O autor (2025).

Figura 16- Micrografia óptica das larvas de *Ae. aegypti*, controle DMSO (figura c) e tratamento 250 µg/mL do OE de *P. megalophyllum* (figura d)



Legenda: Controle (c) sem alterações morfológicas na cabeça (H), tórax (TH), segmentos do abdômen (AB), sifão (S) e papilas anais (AP). Larvas tratadas com 250 µg/mL OE de *P. megalophyllum* (d) mostrando alterações no tórax (H) e abdômen (AB).

Fonte: O autor (2025).

Estudos indicam que os OE's podem causar danos sistêmicos em todas as fases de desenvolvimento dos mosquitos, alterando sua morfologia e levando-os à morte (Soonwera *et al.*, 2022). Uma das principais vias de entrada dos inseticidas é a cutícula (Kasai *et al.*, 2014), estrutura superficial composta por camadas de quitina, proteínas e lipídios, responsáveis por funções protetoras e estruturais, além de se renovar conforme o estágio de desenvolvimento do inseto (Andrew; Bar, 2013; Liao *et al.*, 2018; Moussian, 2010). As alterações observadas na cutícula pelo MEV (figura 15 b) sustentam a hipótese de uma possível interação do OE de *P. megalophyllum* com a integridade estrutural das cutículas, comprometendo a locomoção e o desenvolvimento larval (Da Botas *et al.*, 2017; Soonwera *et al.*, 2022).

O encolhimento na região abdominal e a ausência de segmentos observados no MEV nos grupos tratados sugerem desorganização tecidual. Tais observações podem estar relacionadas à perda de líquidos corporais, o que resultaria em retração do corpo. Fenômeno semelhante foi relatado por (Oliveira *et al.*, 2017b), que observaram encolhimento ao longo do abdômen de larvas tratadas, corroborando os achados desta pesquisa. Essa retração corporal tem sido atribuída à desidratação provocada por danos à cutícula, que comprometem o equilíbrio osmótico e a retenção de líquidos (Gupta *et al.*, 2022; Sandra Maria de Torres, 2020; Sharma *et al.*, 2022).

Na microscopia óptica, o escurecimento da região do intestino médio e do abdômen, bem como a destruição do ceco gástrico, indicam que o OE de *P.*

megalophyllum afetou o sistema digestivo das larvas. Isso demonstra que o OE não causa apenas danos externos, mas também efeitos internos, possivelmente alterando o epitélio intestinal, matriz peritrófica e comprometendo a integridade dos tecidos e a estrutura do ceco gástrico (Fujiwara *et al.*, 2017). Sharma *et al.* (2022) observaram comprometimento da integridade intestinal em larvas tratadas com compostos naturais, com escurecimento e desorganização das células epiteliais. De modo semelhante, Alves; Serrão; Melo, (2010) relataram que alterações no tubo digestivo estão associadas à ação larvicida, o que se correlaciona com as observações registradas neste estudo.

Os OE apresentam amplo espectro de bioatividade no desenvolvimento dos insetos. Sua característica lipofílica facilita as funções metabólicas, bioquímicas, fisiológicas e comportamentais desses organismos (Serdeiro *et al.*, 2023). De acordo com (Satyan *et al.*, 2009), os OE, devido à sua natureza lipofílica, promovem a ruptura da parede celular dos insetos. Além desses modos de ação mencionados, podem ainda atuar como agentes neurotóxicos. Alguns estudos sugerem que os sintomas observados na maioria das larvas tratadas com OE são decorrentes de efeitos neuromusculares, que incluem excitação, paralisia e morte (Dias; Moraes, 2014; Enan, 2001; Isman, 2006).

A análise das larvas expostas ao OE revelou alterações morfológicas significativas. Não foi possível observar contornos celulares definidos; verificou-se apenas uma completa desorganização tecidual, além de escurecimento aparente. Nesse sentido, os achados observados nas análises por microscopia óptica e MEV corroboram os resultados obtidos nos bioensaios *in vivo*.

5.6 ANÁLISE DO DOCKING MOLECULAR

A AChE interrompe as transmissões sinápticas nas sinapses colinérgicas por meio da rápida hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (Taylor; Radic, 1994). Esse papel essencial é conservado em uma ampla gama de espécies de vertebrados e invertebrados, incluindo insetos (Pezzementi; Chatonnet, 2010). Os inibidores dessa enzima, pertencentes às famílias dos organofosforados e dos carbamatos, são uma das principais categorias de inseticidas utilizados, e muito esforço tem sido dedicado ao desenvolvimento de inseticidas seletivos para insetos em detrimento de humanos e outros vertebrados superiores (Casida; Durkin, 2013). Apesar do desenvolvimento de inseticidas seletivos para insetos em detrimento de humanos e outros vertebrados

superiores, mutações nos genes da AChE de insetos (AChE1 e AChE2) resultaram no surgimento de cepas resistentes (Alout *et al.*, 2007).

Dessa forma, a investigação de diferentes moléculas, com suas distintas estruturas, mostra-se fundamental para compreender melhor o potencial de ação que podem exercer ao interagir com os alvos, bem como os possíveis efeitos decorrentes dessa interação. Assim, foi conduzido o estudo de docking molecular entre as substâncias selecionadas e a enzima AChE de *Drosophila melanogaster*, com o objetivo de avaliar os tipos de interações envolvidos. Na validação, os valores de coordenadas de origem dadas foram de x: 33,92; y: 68,00 e z: 10,32, e o valor do RMSD foi de 1,5 Å, em um raio de 10,00, para a proteína 6XYU.

Tabela 8- Interações e os tipos de interações realizadas entre os ligantes 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina, α -pineno, 5,7 - Diepi- α -eudesmol e 10-Epi- γ -eudesmol, com a enzima AChE de *Drosophila melanogaster*.

Ligante	AA	Interação	Tipo	Distância	Score
9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina					
	Tyr71	Hidrofóbica	Pi-Pi stacked	3,85	95,06
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Pi stacked	3,39	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Pi stacked	3,85	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Pi stacked	3,89	
	Tyr37	Hidrofóbica	Pi-Pi stacked	4,30	
	Tyr37	Hidrofóbica	Pi-Pi stacked	3,83	
	Tyr37	Hidrofóbica	Pi-Pi T-sh	5,38	
	Tyr37	Hidrofóbica	Pi-Pi T-sh	5,23	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,66	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,15	
	Phe330	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,35	
	Tyr374	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,52	
	Tyr374	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,63	
	Tyr472	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,19	
α-pineno					
	Tyr 71	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,43	45,63
	Tyr 71	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,35	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,37	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,97	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,11	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,07	
	Tyr370	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,60	
	Tyr370	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,02	
	Tyr370	Hidrofóbica	Pi-Alquil	3,77	
	Tyr374	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,52	
	Tyr374	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,63	
	Tyr472	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,19	
5,7 - Diepi-α-eudesmol					

Ligante	AA	Interação	Tipo	Distância	Score
	Tyr370	Lig. De H+	Convencional	1,88	65,80
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Sigma	2,48	
	Tyr71	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,97	
	Tyr71	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,32	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,39	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,33	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,40	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,08	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,29	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,64	
	Tyr370	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,40	
	Tyr374	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,19	
	Tyr374	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,36	
	Tyr472	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,14	
10-Epi- γ - eudesmol					
	Tyr370	Lig. De H+	Convencional	3,09	64,29
	Tyr71	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,44	
	Tyr71	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,16	
	Tyr71	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,82	
	Tyr71	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,28	
	Tyr71	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,06	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,23	
	Trp83	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,48	
	Phr330	Hidrofóbica	Pi-Alquil	5,10	
	Tyr370	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,98	
	Tyr370	Hidrofóbica	Pi-Alquil	3,95	
	Phe371	Hidrofóbica	Pi-Alquil	4,87	

Fonte: O autor (2025).

O docking molecular realizado entre 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina e o alvo AChE, evidenciou 11 ligações, sendo 6 Hidrofóbicas do tipo Pi-stacked, com Tyr71, Trp83, Tyr370, com distância média de 3,85 Å. Apresentou duas interações hidrofóbicas do tipo Pi- Pi T-sh, com distância média de 5,30 Å. Além Disso, mostrou 3 interações hidrofóbicas do tipo Pi-Alquil, com Trp83 e Phe330, com distância média de 4,38 Å, com score de 95,06.

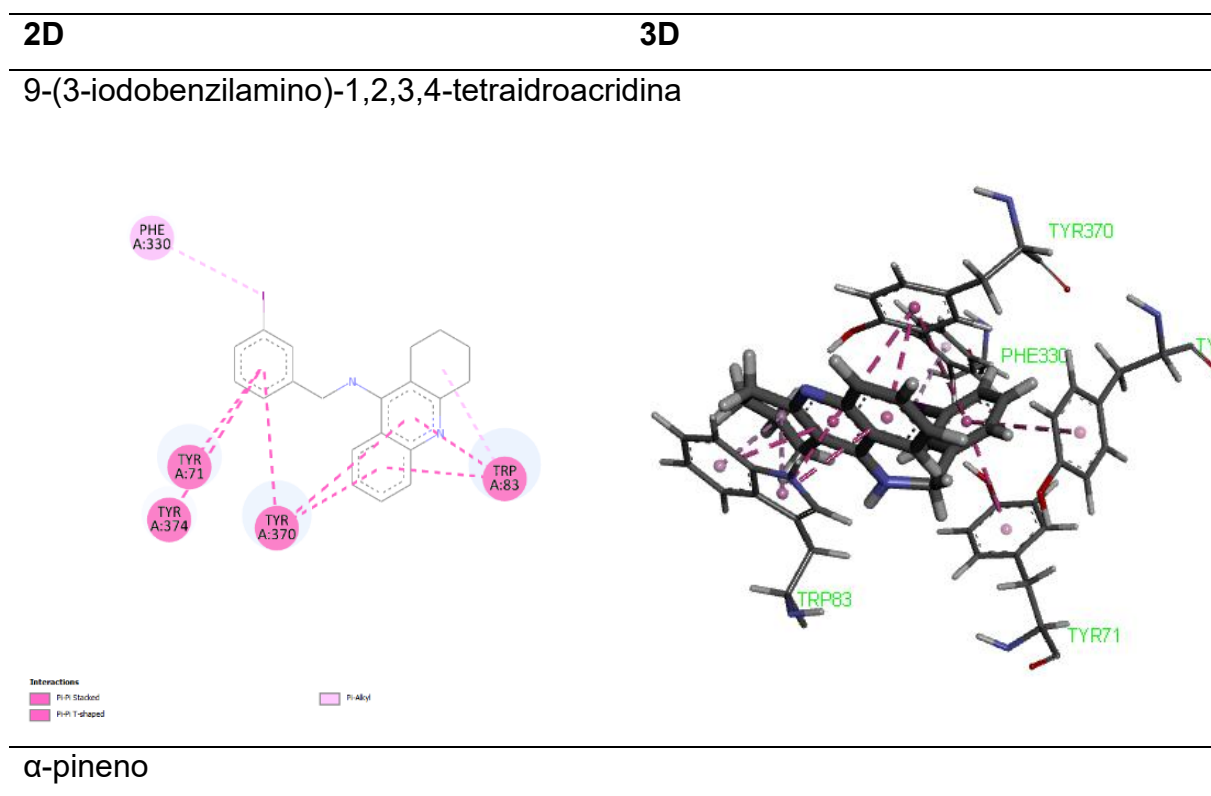
O docking molecular realizado entre a molécula de α -pineno e a AChE, evidenciou 14 interações, sendo todas do tipo hidrofóbica do tipo Pi-Alquil, sendo com Tyr71, Trp83, Tyr370, Tyr374, Tyr472, com distância média de 4,7 Å. Quanto ao score, que indica o grau de afinidade entre a molécula e alvo, o valor para este docking foi de 45,63.

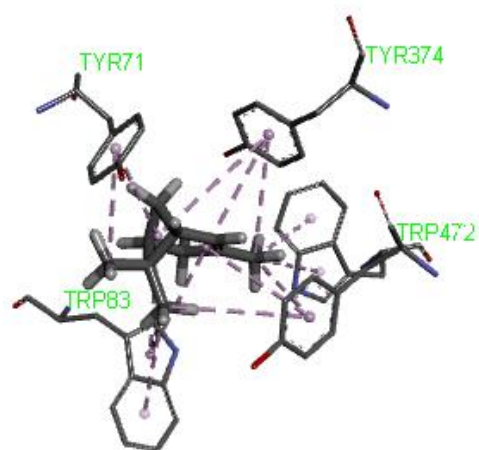
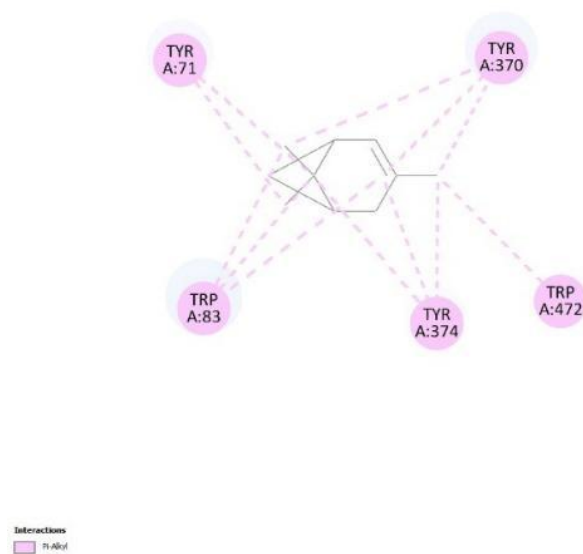
Em relação ao docking molecular da substância Diepi- α -eudesmol com o alvo AChE, o score obtido foi de 65,80, possuindo ao todo 14 interações, sendo uma ligação de H⁺ do tipo convencional, com Tyr370, com distância de 1,88 Å, uma ligação

hidrofóbica do tipo Pi-sigma com Trp83, com distância de 2,48Å, e mais 12 ligações hidrofóbicas do tipo Pi-Alquil, com Tyr71, Trp83, Tyr370, Tyr374 e Tyr472, com distância média de 4,62 Å.

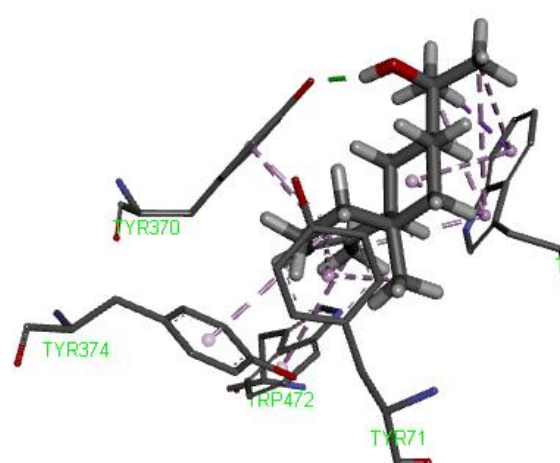
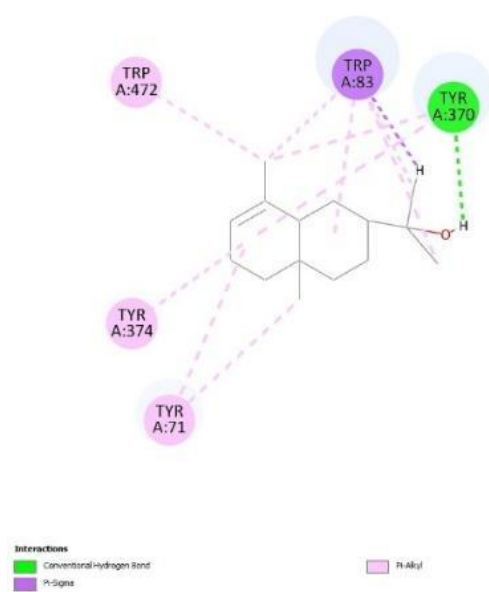
Acerca do docking realizado entre a substância 10-Epi-γ-eudesmol, observou-se 13 interações, sendo uma ligação de H+ do tipo convencional, com Tyr370, com distância de 3,09 Å. Além disso, 12 interações são do tipo Pi-Alquil, com Tyr71, Trp83, Phe330, Tyr370, Phe371 e Tyr374, com distância média de 4,79 Å. O score do docking molecular foi de 64,29.

Figura 17- Representação 2D e 3D da simulação de docking molecular da melhor pose de cada substância estudada.

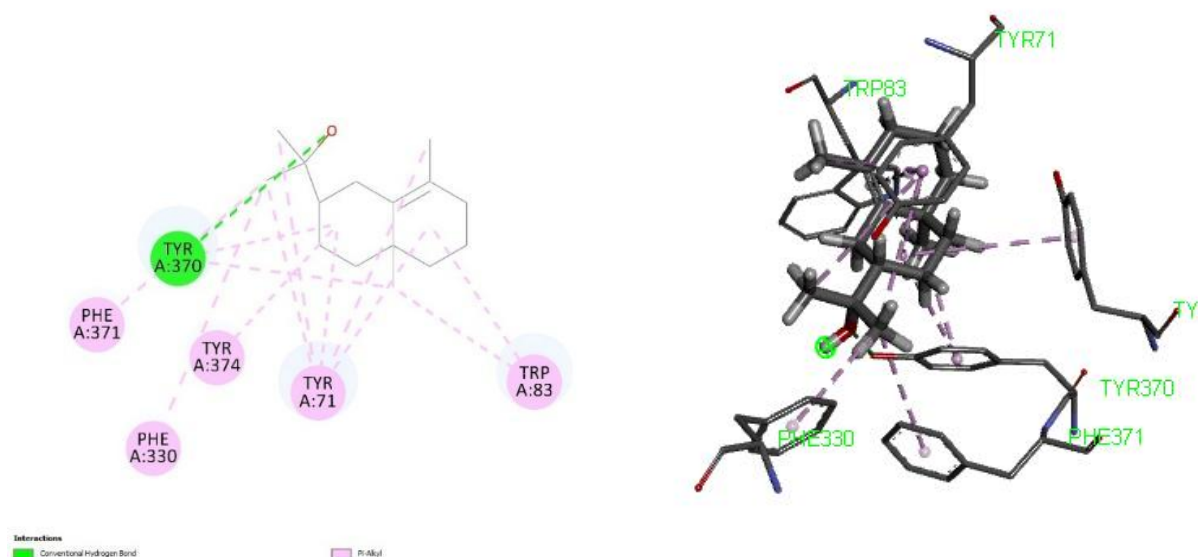




5,7-Diepi-α-eudesmol



10-Epi-γ-eudesmol.



Fonte: O autor (2025).

A AChE é uma hidrolase extremamente eficiente quando comparada com outras serino-hidrolases que fazem uso da mesma tríade catalítica. Ela pertence à família da alfa e beta hidrolases (Almeida, 2011; Holmquist, 2000). O sítio ativo desta enzima está "enterrado" próximo de uma profunda e estreita cavidade, o que era imprevisto dado à alta velocidade de reação dela. Esta cavidade é cercada por 14 resíduos aromáticos conservados, onde os anéis de cada um deles compõem, aproximadamente, 70% da superfície da cavidade, com Trp84 e Phe330 contribuindo para o chamado sítio catalítico aniônico e Tyr70, Tyr121 e Trp279 contribuindo para o sítio periférico aniônico (Almeida, 2011).

O 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina é um importante inibidor reversível derivado da Tacrina. Segundo Nachon *et al.* (2020), os principais aminoácidos envolvidos nas interações que ocorrem entre a enzima AChE e o 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina são: Trp83, Gly151, His480, Ser238, Tyr271, Tyr370 e Ala239.

O conjunto de resíduos descrito por Nachon *et al.* (2020) inclui aromáticos (Trp83, Tyr271, Tyr370) e catalítico/entorno (His480, Ser238), coerentes com o modo de ancoragem típico de derivados de tacrina na AChE, em que o anel acridínico tende a se acomodar ao longo da fenda e estabilizar o complexo por interações aromáticas com Trp/Tyr, frequentemente determinantes da afinidade observada para essa classe (Galdeano *et al.*, 2018; Reddy *et al.*, 2025. A substituição benzilamínica iodada pode

intensificar contatos hidrofóbicos na garganta catalítica e, além de favorecer ligação halogênio com doadores eletrônicos adequados do sítio, uma estratégia reconhecida em desenho de inibidores de AChE (Mendez *et al.*, 2017; Wilcken *et al.*, 2013).

No contexto de ensaio inseticida em *Ae. aegypti*, a AChE1 do mosquito é um alvo validado para paralisia e morte por falha sináptica; além disso, muitos determinantes aromáticos da fenda são conservados entre espécies, o que sustenta a transposição estrutural de derivados de tacrina para AChE de dípteros (Engdahl *et al.*, 2015). Estudos apostam que variações eletrônicas (halogênios) e a presença de amina catiônica modulam a seletividade sobre AChE de mosquitos, reforçando a relevância do seu substituinte iodado e do esqueleto tacrina-símile para prosseguir em otimização dirigida ao vetor (Vidal-Albalat *et al.*, 2023). Assim, os resíduos reportados por Nachon *et al.* (2020) fornecem um mapa de interação plausível para racionalizar a afinidade do 9-(3-iodobenzilamino)-1,2,3,4-tetraidroacridina e orientar hipóteses de seletividade contra AChE de *Ae. aegypti*.

Ao analisar os resultados obtidos do docking molecular, as substâncias 5,7-Diepi- α -eudesmol e 10-Epi- γ -eudesmol, apresentaram os resultados promissores, com scores de 65,80 e de 64,29, respectivamente. A substância 5,7-Diepi- α -eudesmol, apresentou uma ligação de H⁺ do tipo convencional, com Tyr370, uma ligação hidrofóbica do tipo Pi-sigma com TRP 83, e ligações hidrofóbicas do tipo Pi-Alquil, com Tyr71, Trp83, Tyr370, Tyr374 e Tyr472, apresentando-se como um ótimo candidato.

Por sua vez, o 10-Epi- γ -eudesmol, apresentou uma ligação de hidrogênio do tipo convencional, com Tyr370. Além disso, apresentou interações com Tyr71, Trp83, Phe330, Tyr370, Phe371 e Tyr374, que conferem a sua atividade. Avaliando as suas interações e seu score de 64,29, também se qualifica como um bom candidato.

Os padrões de interação observados para 5,7-Diepi- α -eudesmol e 10-Epi- γ -eudesmol com destaque para Pi-sigma e Pi-Alquil envolvendo resíduos aromáticos do “gorge” (Trp/Tyr) e uma ligação de hidrogênio do tipo convencional com Tyr370, são compatíveis com o modo de reconhecimento típico da AChE, no qual o encaixe estabiliza o complexo ligante-enzima (Engdahl *et al.*, 2015; Nachon *et al.*, 2020). Em *Ae. aegypti*, essa arquitetura do sítio ativo é conservada, de forma que interações hidrofóbicas com Trp/Tyr e contatos de hidrogênio adicionais costumam explicar diferenças finas de afinidade entre isômeros sesquiterpenos (Engdahl *et al.*, 2015; Vidal-Albalat *et al.*, 2023).

O desempenho superior do 5,7-Diepi- α -eudesmol, com score de 65,80, é coerente com a combinação de Pi-sigma com TRP 83 e múltiplas Pi-Alquil (Tyr71, Trp83, Tyr370, Tyr374, Tyr472), somada à ligação de hidrogênio com Tyr370, que pode conferir ancoragem adicional no sub-sítio aromático e na vizinhança catalítica (Da Costa *et al.*, 2019; Vidal-Albalat *et al.*, 2023). De acordo com a literatura, os eudesmóis e outros sesquiterpenos apresentam um predomínio de interações hidrofóbicas e contribuições de contatos Pi-relacionados com resíduos aromáticos da AChE, além de correlação entre inibição de AChE e toxicidade em ensaios larvicidas/adulticidas (Baccari *et al.*, 2024; Sarma *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2021).

Portanto, a metodologia utilizada validou a enzima utilizada no docking, possibilitou a avaliação do ligante natural derivado da tacrina, além de permitir a avaliação das interações intermoleculares entre cada substância e o alvo. Das substâncias analisadas, Diepi- α -eudesmol e 10-Epi- γ -eudesmol, apresentam-se como bons candidatos para a realizar a inibição do alvo selecionado a AChE, pois apresentam ligações consideradas relevantes para a inativação do sítio ativo, além de ligações complementares à principal, o que demonstra diferenças no tipo de inibição, principalmente se comparar com um inseticida que já é amplamente utilizado.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

O presente estudo reforçou que o OE de *P. megalophyllum* apresenta um perfil químico promissor, com predominância de sesquiterpenos, sendo o 5-epi-7-epi- α -eudesmol o constituinte majoritário. Este perfil fundamentou a eficácia biológica observada nas três frentes de combate ao *Ae. aegypti*.

No âmbito da repelência, o OE demonstrou proteção prolongada, com uma clara relação dose-resposta que o qualifica como candidato viável para formulações de biorrepelentes. Paralelamente, as atividades adulticida e larvicida revelaram-se tempo-dependentes; em ambos os casos, o aumento do tempo de exposição potencializou significativamente a toxicidade do óleo, reduzindo as concentrações letais necessárias para matar o vetor. As alterações morfológicas observadas nas larvas tratadas ratificam o dano estrutural causado pelos constituintes do óleo.

O *docking* molecular indicou que os sesquiterpenos majoritários possuem afinidade com a enzima AChE, sugerindo um mecanismo de ação por inibição enzimática. Esta convergência entre os ensaios *in silico* e *in vivo* posiciona o OE de *P. megalophyllum* como um agente multialvos contra o mosquito.

Nesse sentido, os resultados posicionam este OE como uma alternativa biorracional, dada sua capacidade de atuar simultaneamente como repelente, larvicida e adulticida. Para pesquisas futuras, recomendam-se estudos de isolamento dos compostos majoritários para identificar os princípios ativos isolados, ensaios enzimáticos *in vitro* para validar o mecanismo de ação na AChE e o desenvolvimento de nano formulações que otimizem a estabilidade e a persistência do óleo em condições de campo.

- AFIFY, A. et al. Commonly Used Insect Repellents Hide Human Odors from *Anopheles* Mosquitoes. **Current Biology**, [s. l.], v. 29, n. 21, p. 3669-3680.e5, nov. 2019. DOI: 10.1016/j.cub.2019.09.007.
- AGUIAR, R. W. S. et al. Insecticidal and Repellent Activity of *Siparuna guianensis* Aubl. (Negramina) against *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus*. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. e0116765, 3 fev. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0116765.
- ALIANÇA, D. et al. Chemical study, predictions in silico and larvicide activity of the essential oil of root *Philodendron deflexum* Poepp. **Journal of Computational and Theoretical Nanoscience**, [s. l.], v. 14, n. 7, p. 3206-3212, 2017. DOI: 10.1166/jctn.2017.6630.
- ALMEIDA, A. R. et al. Challenges encountered by natural repellents: Since obtaining until the final product. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [s. l.], v. 192, p. 105398, 2023. DOI: 10.1016/j.pestbp.2023.105538.
- ALMEIDA, J. R. de. **Estudos de modelagem molecular e relação estrutural-atividade da acetilcolinesterase e inibidores em Mal de Alzheimer**. 2011. Dissertação (Mestrado em Física Aplicada à Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.
- ALOUT, H. et al. A new amino-acid substitution in acetylcholinesterase 1 confers insecticide resistance to *Culex pipiens* mosquitoes from Cyprus. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 41-47, 1 jan. 2007. DOI: 10.1016/j.ibmb.2006.10.001.
- ALVES, S. N.; SERRÃO, J. E.; MELO, A. L. Alterations in the fat body and midgut of *Culex quinquefasciatus* larvae following exposure to different insecticides. **Micron**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 592-597, 1 ago. 2010. DOI: 10.1016/j.micron.2010.04.004.
- ANDREW, J.; BAR, A. Morphology and Morphometry of *Aedes aegypti* Adult Mosquito. **Annual Research & Review in Biology**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 52-69, 6 fev. 2013.
- ASADOLLAHI, A. et al. Effectiveness of plant-based repellents against different *Anopheles* species: A systematic review. **Malaria Journal**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 436, 21 dez. 2019. DOI: 10.1186/s12936-019-3064-8.
- BACCARI, W. et al. *Schinus molle* Resin Essential Oil as Potent Bioinsecticide Against *Tribolium castaneum*: Chemical Profile, In Vitro Acetylcholinesterase Inhibition, DFT Calculation and Molecular Docking Analysis. **Biomolecules**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 1464, 18 nov. 2024. DOI: 10.3390/biom14111464.
- BACCHUS, N. E. **Caracterização química do óleo essencial e atividades biológicas do extrato hexânico do cipó de *Philodendron solimoesense* A.C. Smith (ARACEAE)**. 2016. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, 2016.

- BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 446–475, set. 2008. DOI: 10.1016/j.fct.2007.09.106.
- BATISTA, B. F. et al. Influence Of Different Drying Methods On Yield, Density, Color, And Chemical Composition Of The Essential Oil Of *Ocotea Lancifolia* (Schott) Mez Leaves. **Revista Árvore**, [s. l.], v. 49, p. e4912, 2025. DOI: 10.53661/18069088202549263844.
- BECKER, N. et al. **Mosquitoes and Their Control**. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003. DOI: 10.1007/978-1-4757-5897-9.
- BEDINI, S. et al. Repellency of anethole- and estragole-type fennel essential oils against stored grain pests: the different twins. **Bulletin of Insectology**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 149–157, 2016.
- BENELLI, G.; PAVELA, R. Beyond mosquitoes—Essential oil toxicity and repellency against bloodsucking insects. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 117, p. 382–392, 1 jul. 2018. DOI: 10.1016/j.indcrop.2018.02.072.
- BHANDARI, V.; TAKSANDE, A. B.; SAPKALE, B. Disease Transmission and Diagnosis of Zika Virus. **Cureus**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. e49320, 23 nov. 2023. DOI: 10.7759/cureus.49263.
- BHAT, E. A. et al. Insights into the structure, functional perspective, and pathogenesis of ZIKV: an updated review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 165, p. 115175, 1 set. 2023. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115175.
- BIZZO, H. R.; HOVELL, A. M. C.; REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química Nova**, [s. l.], v. 32, n. 3, p. 588–594, 2009. DOI: 10.1590/S0100-40422009000300005.
- BIZZO, H.; REZENDE, C. O Mercado De Óleos Essenciais No Brasil E No Mundo Na Última Década. **Química Nova**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 59-71, 2022. DOI: 10.21577/0100-4042.20170889.
- BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Revista Agrotecnologia**, Ipameri, v. 11, n. 1, p. 54-67, 2020.
- BOTELHO, A. S. et al. Studies on the Phytochemical Profile of *Ocimum basilicum* var. *minimum* (L.) Alef. Essential Oil, Its Larvicidal Activity and In Silico Interaction with Acetylcholinesterase against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 19, p. 11172, 1 out. 2022. DOI: 10.3390/ijms231911172.
- BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 113–118, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adultos e criança. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-diagnostico-e-manejo-clinico-adulto-e-crianca/view>. Acesso em: 4 out. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento das arboviroses e balanço de encerramento do Comitê de Operações de Emergência (COE) Dengue e outras Arboviroses 2024**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. (Boletim Epidemiológico, v. 55, n. 11).

CARVALHO, F. D.; MOREIRA, L. A. Why is *Aedes aegypti* Linnaeus so Successful as a Species? **Neotropical Entomology**, [s. l.], v. 46, n. 3, p. 243-255, jun. 2017. DOI: 10.1007/s13744-017-0520-4.

CASIDA, J. E.; DURKIN, K. A. Anticholinesterase insecticide retrospective. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], v. 203, n. 1, p. 221–225, mar. 2013. DOI:10.1016/j.cbi.2012.08.002.

CASTELLAR, A. et al. Essential oil from *Philodendron fragrantissimum*, an aromatic Araceae from Amazonia, Brazil. **Journal of Essential Oil Research**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 233-237, 2013. DOI: 10.1080/10412905.2012.751557.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Global Manual for Evaluating Insecticide Resistance Using the CDC Bottle Bioassay**. Atlanta: CDC, 2024. Disponível em: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/159030>. Acesso em: 17 out. 2025.

CÔRTEZ, N. et al. Integrated control strategies for dengue, Zika, and Chikungunya virus infections. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 14, p. 1-13, 2023. DOI:10.3389/fimmu.2023.1281667.

COSTA, D. F. N. **Potencial imunomodulador e antimicrobiano do (+)-alpha-pineno e (+)-beta-pineno**. 2016. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

CRAVEIRO, A. A. et al. Essential Oils From Brazilian Verbenaceae. Genus *Lippia*. **Journal of Natural Products**, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 598–601, 1 set. 1981.

DA BOTAS, G. S. et al. *Baccharis reticularia* DC. and Limonene Nanoemulsions: Promising Larvicidal Agents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) Control. **Molecules**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 1990, 17 nov. 2017. DOI:10.3390/molecules22111990.

DA COSTA GUIMARÃES, N. et al. Evaluation of the anti-snakebite, antimicrobial and antioxidant potential of *Philodendron megalophyllum* Schott (Araceae), traditionally used in accidents caused by snakes in the western region of Pará, Brazil. **Toxicon**, [s. l.], v. 184, p. 99–108, 1 set. 2020. DOI: 10.1016/j.toxicon.2020.05.024.

DA COSTA, G. V. et al. Hierarchical Virtual Screening of Potential Insecticides Inhibitors of Acetylcholinesterase and Juvenile Hormone from Temephos. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 61, 18 abr. 2019. DOI: 10.3390/ph12020061.

DA SILVA RAMOS, R. et al. Chemical Composition and in Vitro Antioxidant, Cytotoxic, Antimicrobial, and Larvicidal Activities of the Essential Oil of *Mentha piperita* L. (Lamiaceae). **Scientific World Journal**, [s. l.], v. 2017, p. 1-11, 2017. DOI: 10.1155/2017/4927214.

DA SILVA, M. R. M.; RICCI-JÚNIOR, E. An approach to natural insect repellent formulations: from basic research to technological development. **Acta Tropica**, [s. l.], v. 212, p. 105419, dez. 2020. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105419.

DAGAR, P.; RAMAKRISHNA, W. Plant based and synthetic products as mosquito repellents: effects, target sites and their mechanism of action on mosquitoes. **International Journal of Tropical Insect Science**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 1509–1530, 6 ago. 2024. DOI: 10.1007/s42690-024-01329-y.

DAS, S.; PRAKASH, B. Effect of Environmental Factors on Essential Oil Biosynthesis, Chemical Stability, and Yields. In: **Plant Essential Oils: From Traditional to Modern-Day Application**. [s. l.]: Springer, 2024. p. 225–247. DOI:10.1007/978-981-99-4370-8_10.

DAVIES, T. G. E. et al. DDT, pyrethrins, pyrethroids and insect sodium channels. **IUBMB Life**, [s. l.], v. 59, n. 3, p. 151–162, 1 jan. 2007. DOI: 10.1080/15216540701352042.

DE MOURA, V. M. et al. Plants used to treat snakebites in Santarém, western Pará, Brazil: An assessment of their effectiveness in inhibiting hemorrhagic activity induced by *Bothrops jararaca* venom. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 161, p. 224–232, 23 fev. 2015. DOI: 10.1016/j.jep.2014.12.020.

DIAS, C. N.; MORAES, D. F. C. Essential oils and their compounds as *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) larvicides: Review. **Parasitology Research**, [s. l.], v. 113, n. 2, p. 565–592, 22 fev. 2014. DOI: 10.1007/s00436-013-3687-6.

DICK, O. B. et al. The History of Dengue Outbreaks in the Americas. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 87, n. 4, p. 584-593, out. 2012. DOI: 10.4269/ajtmh.2012.11-0770.

DICKENS, J. C.; BOHBOT, J. D. Mini review: Mode of action of mosquito repellents. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [s. l.], v. 106, n. 3, p. 149-155, 2013. DOI: 10.1016/j.pestbp.2013.02.006.

DITZEN, M.; PELLEGRINO, M.; VOSSHALL, L. B. Insect odorant receptors are molecular targets of the insect repellent DEET. **Science**, [s. l.], v. 319, n. 5871, p. 1838–1841, 28 mar. 2008. DOI: 10.1126/science.1153121.

DOS SANTOS JUNIOR, C. F.; DOS SANTOS, M.; SOARES, J. B. C. A evolução do controle de insetos. **Revista Agronomia Brasileira**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 1-10, 2020.

DU, E. J. et al. The Mosquito Repellent Citronellal Directly Potentiates *Drosophila* TRPA1, Facilitating Feeding Suppression. **Molecules and Cells**, [s. l.], v. 38, n. 10, p. 911-917, 2015. DOI: 10.14348/molcells.2015.0215.

DUPUIS-MAGUIRAGA, L. et al. Chikungunya Disease: Infection-Associated Markers from the Acute to the Chronic Phase of Arbovirus-Induced Arthralgia. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. e1546, mar. 2012. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001446.

DUROFIL, A. et al. *Piper aduncum* essential oil: a promising insecticide, acaricide and antiparasitic. A review. **Parasite**, [s. l.], v. 28, p. 42, 3 maio 2021. DOI: 10.1051/parasite/2021040.

DUTTA, R. S. et al. Essential oils extracted from *Citrus macroptera* and *Homalomena aromatica* (Spreng.) Schott. exhibit repellent activities against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Journal of Vector Borne Diseases**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 107–116, 1 jan. 2024. DOI: 10.4103/0972-9062.392256.

ENAN, E. Insecticidal activity of essential oils: octopaminergic sites of action. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, [s. l.], v. 130, n. 3, p. 325–337, 1 nov. 2001. DOI: 10.1016/s1532-0456(01)00255-1.

ENGDAHL, C. et al. Acetylcholinesterases from the Disease Vectors *Aedes aegypti* and *Anopheles gambiae*: Functional Characterization and Comparisons with Vertebrate Orthologues. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 10, p. e0138598, 8 out. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0138598.

FUJIWARA, G. M. et al. Evaluation of larvicidal activity and ecotoxicity of linalool, methyl cinnamate and methyl cinnamate/linalool in combination against *Aedes aegypti*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, [s. l.], v. 139, p. 238–244, 1 maio 2017. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2017.01.046.

GALDEANO, C. et al. Increasing Polarity in Tacrine and Huprine Derivatives: Potent Anticholinesterase Agents for the Treatment of Myasthenia Gravis. **Molecules**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 634, 11 mar. 2018. DOI: 10.3390/molecules23030634.

GAN, S. J. et al. Dengue fever and insecticide resistance in *Aedes* mosquitoes in Southeast Asia: a review. **Parasites & Vectors**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 315, 1 dez. 2021. DOI: 10.1186/s13071-021-04785-4.

GARCIA, L. F. A.; CORREIA, M. V. A madeira como fonte de larvicidas naturais contra *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Pesquisa Florestal Brasileira**, [s. l.], v. 44, p. 1-15, 26 dez. 2023. DOI: 10.4336/2023.pfb.43e202002174.

GARRIDO-MIRANDA, K. A.; GIRALDO, J. D.; SCHOEBITZ, M. Essential Oils and Their Formulations for the Control of Curculionidae Pests. **Frontiers in Agronomy**, [s. l.], v. 4, p. 892011, 2022. DOI: 10.3389/fagro.2022.876687.

GBIF. **Philodendron megalophyllum Schott**. [s. l.], 2025. Disponível em: <https://www.gbif.org/species/2871281>. Acesso em: 27 out. 2025.

GIULIONI, C. et al. Do environmental and occupational exposure to pyrethroids and organophosphates affect human semen parameters? Results of a systematic review and meta-analysis. **Andrologia**, [s. l.], v. 53, n. 11, p. e14215, 1 dez. 2021. DOI: 10.1111/and.14215.

GOVINDARAJAN, M.; SIVAKUMAR, R. Adulticidal and repellent properties of indigenous plant extracts against *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Parasitology Research**, [s. l.], v. 110, n. 5, p. 1607-1620, 2012. DOI: 10.1007/s00436-011-2669-9.

GRISON, C. et al. Reflexion on Bio-Sourced Mosquito Repellents: Nature, Activity, and Preparation. **Frontiers in Ecology and Evolution**, [s. l.], v. 8, p. 499267, 7 fev. 2020. DOI: 10.3389/fevo.2020.00008.

GUPTA, M.; GUPTA, D. Essential oils: As Potential Larvicides. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 182-187, 2022. DOI: 10.22270/jddt.v12i3.5313.

GUPTA, P. et al. Preparation of *Thymus vulgaris* (L.) essential oil nanoemulsion and its chitosan encapsulation for controlling mosquito vectors. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–14, 14 mar. 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-07676-5.

GUTOWSKA, I.; MACHOY, Z.; MACHALIŃSKI, B. The role of bivalent metals in hydroxyapatite structures as revealed by molecular modeling with the HyperChem software. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, [s. l.], v. 75A, n. 4, p. 788–793, 15 dez. 2005. DOI: 10.1002/jbm.a.30511.

HARIS, A. et al. Prolonged Repellent Activity of Plant Essential Oils against Dengue Vector, *Aedes aegypti*. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 3, p. 1361, 2023. DOI: 10.3390/molecules28031351.

HEVENER, K. E. et al. Validation of Molecular Docking Programs for Virtual Screening against Dihydropteroate Synthase. **Journal of Chemical Information and Modeling**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 444–460, 23 fev. 2009. DOI: 10.1021/ci800293n.

HOLMQUIST, M. Alpha Beta-Hydrolase Fold Enzymes Structures, Functions and Mechanisms. **Current Protein and Peptide Science**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 209–235, 1 set. 2000. DOI: 10.2174/1389203003381405.

ILIOU, K. et al. Citronella oil-loaded electrospun micro/nanofibrous matrices as sustained repellency systems for the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus*. **Pest Management Science**, [s. l.], v. 75, n. 8, p. 2142–2147, 1 ago. 2019. DOI: 10.1002/ps.5334.

IQBAL, S. et al. Essential oils of four wild plants inhibit the blood seeking behaviour of female *Aedes aegypti*. **Experimental Parasitology**, [s. l.], v. 244, p. 108424, 1 jan. 2023. DOI: 10.1016/j.exppara.2022.108424.

ISMAN, M. B. Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world. **Annual Review of Entomology**, [s. l.], v. 51, p. 45–66, 2006. DOI: 10.1146/annurev.ento.51.110104.151146.

ISMAN, M. B. Commercial development of plant essential oils and their constituents as active ingredients in bioinsecticides. **Phytochemistry Reviews**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 235–241, 1 abr. 2020. DOI: 10.1007/s11101-019-09653-9.

JESUS, F. L. M. et al. Preparation of a Nanoemulsion with *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) Oil by a Low-Energy/Solvent-Free Method and Evaluation of Its Preliminary Residual Larvicidal Activity. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 2017, p. 1-11, 17 jan. 2017. DOI: 10.1155/2017/6756793.

JONES, P. L. et al. Functional agonism of insect odorant receptor ion channels. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 108, n. 21, p. 8821-8825, 2011. DOI: 10.1073/pnas.1102425108.

KASAI, S. et al. Mechanisms of Pyrethroid Resistance in the Dengue Mosquito Vector, *Aedes aegypti*: Target Site Insensitivity, Penetration, and Metabolism. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. e2948, 2014. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002948.

KATAKI, A. S. A predictive analysis of insecticide resistance trend on *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) mosquito larvae over generations upon sublethal treatment with DDT, Malathion and Deltamethrin. **Journal of Vector Borne Diseases**, [s. l.], p. 1-12, 28 out. 2025. DOI: 10.4103/jvbd.jvbd_4_25.

KHAN, M. B. et al. Dengue overview: An updated systemic review. **Journal of Infection and Public Health**, [s. l.], v. 16, n. 10, p. 1625–1642, 1 out. 2023. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.08.001.

KIM, D. et al. **Compositions for relieving and improving dermatitis**. Depositante: Dongseop Kim, Jaehoon Kim, Nakyeon Sung, Dongguk Lee. BR102017027352-0. Depósito: 19 dez. 2017. Concessão: 20 jun. 2018.

KNAAK, N.; FIUZA, L. Potencial dos óleos essenciais de plantas no controle de insetos e microrganismos. **Neotropical Biology and Conservation**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 120–132, 10 set. 2010. DOI: 10.4013/4757.

KOINARI, M. et al. Mosquito Repellent Efficacy of Australian Blue Cypress *Callitris intratropica* Essential Oil and a Topical Formulation under Laboratory and Field Conditions. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s. l.], v. 109, n. 3, p. 690-698, 2023. DOI: 10.4269/ajtmh.23-0089.

KOK, B. H. et al. Dengue virus infection – a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. **Virus Research**, [s. l.], v. 324, p. 199018, 1 jan. 2023. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.199018.

KOUREAS, M. et al. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. **Toxicology Letters**, [s. l.], v. 210, n. 2, p. 155–168, 25 abr. 2012. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.10.007.

LI, Y. et al. *Lonicerae japonicae flos* and *Lonicerae flos*: a systematic review of ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology. **Phytochemistry Reviews**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 1–61, 22 nov. 2019. DOI: 10.1007/s11101-019-09655-7.

LIAO, C. et al. 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyde synthase and cuticle formation in insects. **Developmental and Comparative Immunology**, [s. l.], v. 83, p. 44–50, 1 jun. 2018. DOI: 10.1016/j.dci.2017.11.007.

LIMEIRA, R. I. T. et al. Ações farmacológicas do α -pineno e β -pineno. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 373–388, 17 dez. 2024. DOI: 10.17695/rcsne.vol22.n3.p373-388.

LOPES, R. L. et al. Kidney involvement in yellow fever: a review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [s. l.], v. 61, p. e37, 2019. DOI: 10.1590/s1678-9946201961035.

LUO, D. Y. et al. Repellency and insecticidal activity of seven Mugwort (*Artemisia argyi*) essential oils against the malaria vector *Anopheles sinensis*. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 1–10, 1 dez. 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-09190-0.

LYUBENOVA, A.; GEORGIEVA, L.; ANTONOVA, V. Utilization of plant secondary metabolites for plant protection. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, [s. l.], v. 37, n. 1, p. 2297533, 22 dez. 2023. DOI: 10.1080/13102818.2023.2297533.

MANH, H. D.; TUYET, O. T. Larvicidal and repellent activity of *Mentha arvensis* L. essential oil against *Aedes aegypti*. **Insects**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 198, 2020. DOI: 10.3390/insects11030198.

MAPOSSA, A. B. et al. Mosquito-repellent controlled-release formulations for fighting infectious diseases. **Malaria Journal**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 165, 2021. DOI: 10.1186/s12936-021-03681-7.

MARQUES, S. P. P. M. et al. Effects of Harvest Time and Hydrodistillation Time on Yield, Composition, and Antioxidant Activity of Mint Essential Oil. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 22, p. 7583, 1 nov. 2023. DOI: 10.3390/molecules28227583.

MEIER, C. J.; ROUHIER, M. F.; HILLYER, J. F. Chemical Control of Mosquitoes and the Pesticide Treadmill: A Case for Photosensitive Insecticides as Larvicides. **Insects**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. 1093, 28 nov. 2022. DOI: 10.3390/insects13121093.

MENDEZ, L. et al. Looking Back, Looking Forward at Halogen Bonding in Drug Discovery. **Molecules**, [s. l.], v. 22, n. 9, p. 1397, 1 set. 2017. DOI: 10.3390/molecules22091397.

MORALES, D. et al. Resistance Status of *Aedes aegypti* to Deltamethrin, Malathion, and Temephos in Ecuador. **Journal of the American Mosquito Control Association**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 113–122, 1 jun. 2019. DOI: 10.2987/19-6831.1.

MOSHREFI ZENOOZI, Z. et al. A review of effective essential oils and their biologically active compounds to protect the safety of food stored against insect pests. **Journal of Essential Oil Research**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 111–122, 4 mar. 2022. DOI: 10.1080/10412905.2022.2032420.

MOUSSIAN, B. Recent advances in understanding mechanisms of insect cuticle differentiation. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 363–375, 1 maio 2010. DOI: 10.1016/j.ibmb.2010.03.003.

MUGAO, L. Factors influencing yield, chemical composition and efficacy of essential oils. **International Journal of Multidisciplinary Research and Growth Evaluation**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 169–178, 2024. DOI: 10.54660/IJMRGE.2024.5.4.169-178.

MUSTAFA, M. S. et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical Journal, Armed Forces India**, [s. l.], v. 71, n. 1, p. 67–70, jan. 2015. DOI: 10.1016/j.mjafi.2014.09.011.

MUTURI, E. J. et al. *Leptospermum scoparium* essential oil is a promising source of mosquito larvicide and its toxicity is enhanced by a biobased emulsifier. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 15, n. 2, p. e0229333, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0229076.

NACHON, F. et al. A Second Look at the Crystal Structures of *Drosophila melanogaster* Acetylcholinesterase in Complex with Tacrine Derivatives Provides Insights Concerning Catalytic Intermediates and the Design of Specific Insecticides. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 1198, 6 mar. 2020. DOI: 10.3390/molecules25051198.

OJEDA RODRIGUEZ, J. A.; HAFTEL, A.; WALKER, III, J. R. **Chikungunya Fever**. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.

OLADIPUPO, S. O.; HU, X. P.; APPEL, A. G. Essential Oils in Urban Insect Management - A Review. **Journal of Economic Entomology**, [s. l.], v. 115, n. 5, p. 1327-1343, 2022. DOI: 10.1093/jee/toac083.

OLIVEIRA, A. E. M. F. M. et al. *Pterodon emarginatus* oleoresin-based nanoemulsion as a promising tool for *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) control. **Journal of Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 1–11, 3 jan. 2017. DOI: 10.1186/s12951-016-0234-5.

OLIVEIRA, A. M. J. de. **Caracterização e avaliação da atividade inseticida do óleo essencial de *Hyptis marrubiioides* (Hortelã do Campo) em larvas de *Aedes aegypti***. 2012. Dissertação (Mestrado em Entomologia) – Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2012.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS); ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Atualização Epidemiológica Febre Amarela na Região das Américas**. [s. l.], 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/atualizacao-epidemiologica-febre-amarela-na-regiao-das-americas-21-marco-2024>. Acesso em: 22 set. 2025.

PARÁ, E. et al. Resistência do *Aedes aegypti* ao temefós em Municípios do Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 259–263, 2006. DOI: 10.1590/S0037-86822006000300006.

PAVELA, R. Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: A review. **Industrial Crops and Products**, [s. l.], v. 76, p. 174-187, 2015. DOI: 10.1016/j.indcrop.2015.06.050.

PENER, M. P.; DHADIALLA, T. S. An Overview of Insect Growth Disruptors; Applied Aspects. In: **Advances in Insect Physiology**. [s. l.]: Academic Press, 2012. p. 1–162. DOI: 10.1016/B978-0-12-391500-9.00001-2.

PENG, Z. Y. et al. A review on Zika vaccine development. **Pathogens and Disease**, [s. l.], v. 82, p. ftae005, 2024. DOI: 10.1093/femspd/ftad036.

PENICHE, T. et al. Larvicidal Effect of *Hyptis suaveolens* (L.) Poit. Essential Oil Nanoemulsion on *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). **Molecules**, [s. l.], v. 27, n. 23, p. 8433, 2 dez. 2022. DOI: 10.3390/molecules27238433.

PEZZEMENTI, L.; CHATONNET, A. Evolution of cholinesterases in the animal kingdom. **Chemico-Biological Interactions**, [s. l.], v. 187, n. 1–3, p. 27–33, set. 2010. DOI: 10.1016/j.cbi.2010.03.043.

POHLIT, A. M. et al. Patent literature on mosquito repellent inventions which contain plant essential oils--a review. **Planta Medica**, [s. l.], v. 77, n. 6, p. 598–617, 2011. DOI: 10.1055/s-0030-1270723.

POPESCU, C. I. et al. NS2 Protein of Hepatitis C Virus Interacts with Structural and Non-Structural Proteins towards Virus Assembly. **PLOS Pathogens**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. e1001278, 2011. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001278.

PORTELLA, A. C. F. et al. Caracterização físico-química do óleo essencial da *Siparuna guianensis* Aublet. **Química Nova**, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 844–849, 2014. DOI: 10.5935/0100-4042.20140136.

PRATTI, D. L. A. et al. Mechanistic basis for morphological damage induced by essential oil from Brazilian pepper tree, *Schinus terebinthifolia*, on larvae of *Stegomyia aegypti*, the dengue vector. **Parasites & Vectors**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 136, 1 mar. 2015. DOI: 10.1186/s13071-015-0746-0.

PRATTI, D. L. A. et al. Mechanistic basis for morphological damage induced by essential oil from Brazilian pepper tree, *Schinus terebinthifolia*, on larvae of *Stegomyia aegypti*, the dengue vector. **Parasites & Vectors**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 136, 1 mar. 2015. DOI: 10.1186/s13071-015-0746-0.

PRIYA, S. S. et al. Bioactive Molecules Derived from Plants in Managing Dengue Vector *Aedes aegypti* (Linn.). **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 14, p. 5565, 2023. DOI: 10.3390/molecules28052386.

PUCCIONI-SOHLER, M. et al. Review of dengue, zika and chikungunya infections in nervous system in endemic areas. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 81, n. 12, p. 1112-1123, 2023. DOI: 10.1055/s-0043-1777104.

RAHARIVELOMANANA, P. et al. Eudesmane sesquiterpenes from *Laggera alata*. **Phytochemistry**, [s. l.], v. 47, n. 6, p. 1085–1088, 1 mar. 1998. DOI: 10.1016/S0031-9422(98)80077-0.

RAMZAN, H.; MANZOOR, F.; ONEEB, M. Current status of insecticide resistance and its underlying mechanisms in *Aedes aegypti* (L.) in Punjab, Pakistan. **Journal of Vector Borne Diseases**, [s. l.], v. 60, n. 1, p. 57–64, 1 jan. 2023. DOI: 10.4103/0972-9062.353250.

RANTS'O, T. A. et al. Potential of Essential Oil-Based Anticholinesterase Insecticides against *Anopheles* Vectors: A Review. **Molecules**, [s. l.], v. 27, n. 20, p. 7026, 18 out. 2022. DOI: 10.3390/molecules27207026.

RATTAN, R. S. Mechanism of action of insecticidal secondary metabolites of plant origin. **Crop Protection**, [s. l.], v. 29, n. 9, p. 913–920, 1 set. 2010. DOI: 10.1016/j.cropro.2010.05.008.

RAYBAUDI-MASSILIA, R. M.; MOSQUEDA-MELGAR, J.; MARTÍN-BELLOSO, O. Antimicrobial activity of essential oils on *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, and *Listeria innocua* in fruit juices. **Journal of Food Protection**, [s. l.], v. 69, n. 7, p. 1579–1586, 2006. DOI: 10.4315/0362-028x-69.7.1579.

REDDY, M. M. et al. Synthesis, docking, in vitro and in silico investigations of novel tacrine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [s. l.], v. 23, n. 28, p. 6773–6784, 2025. DOI: 10.1039/d5ob00785b.

RICKLI, M. E. et al. Atividade bioinseticida de *Philodendron bipinnatifidum*. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 9, n. 11, p. e85791110464, 5 dez. 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10464.

ROCHA, Suyana Karolyne Lino da; NAVARRO, Daniela Maria do Amaral Ferraz; PIMENTEL, Camila Soledade de Lira. ATIVIDADE LARVICIDA PRESENTE NO ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS E RAÍZES DE *Philodendron bipinnatifidum* Schott (ARACEAE). **Caderno Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, [S. l.], v. 9, n. 5, p. b-22, 2019. Disponível em: <https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/CVADS/article/view/7156>. Acesso em: 7 fev. 2026.

RODRIGUES, F. **Sesquiterpenos das Cascas do Caule de *Nectandra Cissiflora* Nees (Lauraceae)**. 2008. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2008.

ROSA, C. S. et al. Composição química e toxicidade frente *Aedes aegypti* L. e *Artemia salina* Leach do óleo essencial das folhas de *Myrcia sylvatica* (G. Mey.) DC. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 19–26, 1 jan. 2016. DOI: 10.1590/1983-084X/15_006.

SAAVEDRA, M. G. **Avaliação da atividade larvicida da nanoemulsão do óleo essencial das raízes de *Philodendron fragrantissimum* (Hook) G.Don (Araceae) contra *Aedes aegypti* (Linnaeus 1762) (Diptera: Culicidae)**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2018.

SANTOS, V. S. V.; PEREIRA, B. B. Low toxicity and high efficacy in use of novel approaches to control *Aedes aegypti*. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 243–254, set. 2020. DOI: 10.1080/10937404.2020.1776655.

SARMA, R. et al. Combinations of Plant Essential Oil Based Terpene Compounds as Larvicidal and Adulticidal Agent against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1–12, 1 dez. 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-45908-3.

SATYAN, R. S. et al. Growth Inhibitory Activity of Fatty Acid Methyl Esters in the Whole Seed Oil of Madagascar Periwinkle (Apocyanaceae) Against *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). **Journal of Economic Entomology**, [s. l.], v. 102, n. 3, p. 1197–1202, 1 jun. 2009. DOI: 10.1603/029.102.0344.

SCHERBERICH, D. ***Philodendron megalophyllum***. [s. l.], 2025. Disponível em: <http://www.aroidpictures.fr/GENERA/PHILODENDRONM-Z/philomegalophyllum.html>. Acesso em: 11 nov. 2025.

SEBAYANG, A. A. et al. Modeling Dengue Immune Responses Mediated by Antibodies: A Qualitative Study. **Biology**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 941, 1 set. 2021. DOI: 10.3390/biology10090941.

SEBAYANG, A. A. et al. Modeling Dengue Immune Responses Mediated by Antibodies: A Qualitative Study. **Biology**, [s. l.], v. 10, n. 9, p. 941, 1 set. 2021.

SEGONDY, M. Arboviroses à risque de transmission autochtone en France métropolitaine. **Revue Francophone des Laboratoires**, [s. l.], v. 2016, n. 487, p. 35–46, 1 dez. 2016. DOI: 10.1016/S1773-035X(16)30370-7.

SENTHIL-NATHAN, S. A Review of Resistance Mechanisms of Synthetic Insecticides and Botanicals, Phytochemicals, and Essential Oils as Alternative Larvicidal Agents Against Mosquitoes. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 10, p. 1-20, 25 fev. 2020. DOI: 10.3389/fphys.2019.01591.

SERDEIRO, M. T. et al. Study on Morphological Changes and Interference in the Development of *Aedes aegypti* Caused by Some Essential Oil Constituents. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], v. 8, n. 9, p. 440, 7 set. 2023. DOI: 10.3390/tropicalmed8090440.

SERVIÇO BRASILEIRO DE APOIO ÀS MICRO E PEQUENAS EMPRESAS (SEBRAE). **Como montar uma fábrica de óleos naturais e essências**. [s. l.]: SEBRAE, 2019.

SHARMA, A. et al. Morphological and physiological changes induced by *Achyranthes aspera*-mediated silver nanocomposites in *Aedes aegypti* larvae. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 13, p. 1031285, 12 out. 2022. DOI: 10.3389/fphys.2022.1031285.

SILVA-FILHA, M. H. N. L. et al. Bacterial toxins active against mosquitoes: Mode of action and resistance. **Toxins**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 523, 2021. DOI: 10.3390/toxins13080523.

SIMAS, N. K. et al. Produtos naturais para o controle da transmissão da dengue: atividade larvicida de *Myroxylon balsamum* (óleo vermelho) e de terpenóides e fenilpropanóides. **Química Nova**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 46–49, jan. 2004. DOI: 10.1590/S0100-40422004000100009.

SISTEMA INFORMAÇÃO SOBRE A BIODIVERSIDADE BRASILEIRA (SiBBR). **Philodendron megalophyllum**. [s. l.], 2025. Disponível em: <https://ala-bie.sibbr.gov.br/ala-bie/species/298849#classification>. Acesso em: 26 set. 2025.

SIVABALAKRISHNAN, K. et al. Resistance to the larvicide temephos and altered egg and larval surfaces characterize salinity-tolerant *Aedes aegypti*. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 21183, 1 dez. 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-35128-1.

SODERLUND, D. M. Molecular Mechanisms of Pyrethroid Insecticide Neurotoxicity: Recent Advances. **Archives of Toxicology**, [s. l.], v. 86, n. 2, p. 165-181, fev. 2011. DOI: 10.1007/s00204-011-0726-x.

SOONWERA, M. et al. Combinations of plant essential oils and their major compositions inducing mortality and morphological abnormality of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Heliyon**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. e09346, 1 maio 2022. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09346.

SUDAKIN, D. L.; TREVATHAN, W. R. DEET: A Review and Update of Safety and Risk in the General Population. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 831-839, 2003. DOI: 10.1081/clt-120025348.

SWALE, D. R. et al. Neurotoxicity and Mode of Action of N, N-Diethyl-Meta-Toluamide (DEET). **PLOS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 8, p. e103713, 7 ago. 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0103713.

SWIECH, J. N. D. et al. Volatile oils from *Philodendron meridionale* Buturi & Sakur: chemical composition and in vitro effect against *Ctenocephalides felis* and leukemia cells. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. e48510111895, 25 jan. 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i1.11895.

TAYLOR, P.; RADIC, Z. The Cholinesterases: From Genes to Proteins. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. 281–320, abr. 1994. DOI: 10.1146/annurev.pa.34.040194.001433.

TORRES, S. M. et al. Ultra-structural Changes of *Aedes aegypti* Larvae Submitted to Treatment with Formulated Product. **International Research Journal of Pharmacy and Medical Sciences**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 11–14, 2020.

TURSUN, A. O. Impact of soil types on chemical composition of essential oil of purple basil. **Saudi Journal of Biological Sciences**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 103314, 1 jul. 2022. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.103314.

VAN DEN BERG, H. et al. Recent trends in global insecticide use for disease vector control and potential implications for resistance management. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1–12, 13 dez. 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-03367-9.

VASILAKIS, N.; WEAVER, S. C. Flavivirus transmission focusing on Zika. **Current Opinion in Virology**, [s. l.], v. 22, p. 30–35, 1 fev. 2017. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.11.007.

VERDONK, M. L. et al. Improved protein–ligand docking using GOLD. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 609–623, set. 2003. DOI: 10.1002/prot.10465.

VIANA, F. A. et al. Chemical Composition of the Essential Oil from Roots of *Philodendron acutatum* Schott. **Journal of Essential Oil Research**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 172–174, maio 2002. DOI: 10.1080/10412905.2002.9699814.

VIDAL-ALBALAT, A. et al. Structure-Activity Relationships Reveal Beneficial Selectivity Profiles of Inhibitors Targeting Acetylcholinesterase of Disease-Transmitting Mosquitoes. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 66, n. 9, p. 6333–6353, 11 maio 2023. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c00234.

VILLAMIZAR-VÉLIZ, M.; AULAR, Y. Review of the extraction methods of the essential oil of *Lippia alba*. **Revista Ingeniería UC**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 10-20, 2022. DOI: 10.54139/revinguc.v29i1.90.

VOKOU, D.; KOKKINI, S.; BESSIERE, J. M. Geographic variation of Greek oregano (*Origanum vulgare* ssp. *hirtum*) essential oils. **Biochemical Systematics and Ecology**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 287–295, 1 mar. 1993. DOI: 10.1016/0305-1978(93)90047-U.

VOLK, S. M. et al. Genome-Scale Phylogenetic Analyses of Chikungunya Virus Reveal Independent Emergences of Recent Epidemics and Various Evolutionary Rates. **Journal of Virology**, [s. l.], v. 84, n. 13, p. 6497-6504, jul. 2010. DOI: 10.1128/JVI.01603-09.

VOROU, R. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: What we know and what we should investigate urgently. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 48, p. 85–90, 1 jul. 2016. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.05.014.

WALKER, K.; LYNCH, M. Contributions of *Anopheles* larval control to malaria suppression in tropical Africa: review of achievements and potential. **Medical and Veterinary Entomology**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 2–21, 1 mar. 2007. DOI: 10.1111/j.1365-2915.2007.00674.x.

WANG, L. et al. New Low-Energy Method for Nanoemulsion Formation: PH Regulation Based on Fatty Acid/Amine Complexes. **Langmuir**, [s. l.], v. 36, n. 34, p. 10100-10108, 2020. DOI: 10.1021/acs.langmuir.0c01233.

WARE, G. W.; WHITACRE, D. M. **The pesticide book**. 6. ed. Willoughby: MeisterPro Information Resources, 2004.

WERMELINGER, E. D. et al. *Aedes aegypti* eggs oviposited on water surface collected from field ovitraps in Nova Iguaçu City, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 48, n. 6, p. 770–772, dez. 2015. DOI: 10.1590/0037-8682-0087-2015.

WILCKEN, R. et al. Principles and Applications of Halogen Bonding in Medicinal Chemistry and Chemical Biology. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 56, n. 4, p. 1363–1388, 28 fev. 2013. DOI: 10.1021/jm3012068.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global Vector Control Response 2017-2030**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512978>. Acesso em: 11 nov. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for efficacy testing of mosquito repellents for human skin**. Geneva: WHO, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for laboratory and field testing of mosquito larvicides**. Geneva: WHO, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Standard Operating Procedure for Testing Insecticide Susceptibility of Adult Mosquitoes in WHO Bottle Bioassays**.

Geneva: WHO, 2022. Disponível em:
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240043770>. Acesso em: 7 abr. 2025.

YANG, Y. C. et al. Ovicidal and Adulticidal Activity of *Eucalyptus globulus* Leaf Oil Terpenoids against *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [s. l.], v. 52, n. 9, p. 2507–2511, 1 maio 2004. DOI: 10.1021/jf0354803.

ZHANG, J. et al. Basic sensory properties of essential oils from aromatic plants and their applications: a critical review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [s. l.], v. 64, n. 20, p. 6990–7003, 6 ago. 2024. DOI: 10.1080/10408398.2023.2177611.

ZHU, Q. et al. Chemical Constituents from the Wild *Atractylodes macrocephala* Koidz and Acetylcholinesterase Inhibitory Activity Evaluation as Well as Molecular Docking Study. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 23, p. 7299, 1 dez. 2021. DOI: 10.3390/molecules26237299.

ANEXO 1 – Artigo de Revisão Sistemática Submetido

Artigo submetido no periódico Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (1678-9946) Qualis B2 em Farmácia, segundo a classificação do quadriênio 2017-2020 da plataforma Sucupira CAPES.

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo



The Biorepellent Potential of Essential Oils in Mosquito Control (Diptera: Culicidae): A Systematic Review

Journal:	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Review
Keyword:	Repellents, Essential oils, Culicidae, Pathogens

SCHOLARONE™
Manuscripts

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo

Preview

From: revimtsp@usp.br
To: adeilson.8rabelo@gmail.com
CC: adeilson.8rabelo@gmail.com, rodrigo@unifap.br, eversondavid5@gmail.com, eriquecf@gmail.com, karen@unifap.br, mpsouto@unifap.br
Subject: Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo - Manuscript ID RIMTSP-2025-0146
Body: 21-Sep-2025

Dear Mr. Pimentel Rabelo:

Your manuscript entitled "The Biorepellent Potential of Essential Oils in Mosquito Control (Diptera: Culicidae): A Systematic Review" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

Your manuscript ID is RIMTSP-2025-0146.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/rimtsp-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/rimtsp-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.

Kindly,

Thelma Suely Okay, MD
 Editor-in-Chief

Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo

Date Sent: 21-Sep-2025

ANEXO 2 – Artigo em Processo de Submissão

Potencial repelente, larvicida, adulticida e estudo *in silico* do mecanismo do óleo essencial de *Philodendron megalophyllum* contra *Aedes aegypti*

Adeilson P. Rabelo^{a*}, Rodrigo A. S. Cruz^b, Karen C. dos Santos^a, Lorane I. S. Hage-Melim^c, Victor HS. Marinho^d, Inana F. de Araújo^d, Adriana M. Ferreira^e, Iracirema da S. Sena^e and Raimundo N. P. Souto^a

^a Laboratório de Artrópodes, Universidade Federal do Amapá, Campus Universitario, Marco Zero do Equador, Rodovia Juscelino Kubitschek de Oliveira, KM, 02, Bairro Zerao, Macapa, AP 68902-280, Brasil

^b Laboratório de Nanobiotecnologia Fitofarmacêutica, Universidade Federal do Amapá, Campus Universitario, Marco Zero do Equador, Rodovia Juscelino Kubitschek de Oliveira, KM, 02, Bairro Zerao, Macapa, AP 68902-280, Brazil

^c Laboratório de Química Farmacêutica e Medicinal (PharMedChem), Universidade Federal do Amapá, Campus Universitario, Marco Zero do Equador, Rodovia Juscelino Kubitschek de Oliveira, KM, 02, Bairro Zerao, Macapa, AP 68902-280, Brasil

^d Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica Aplicada, Universidade Federal do Amapá, 68903-419 Macapá-AP, Brasil

^e Laboratório de Pesquisa em Fármacos, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Amapá, Rod. JK, KM 02, 68902-280, Macapá, Amapá, Brasil.

*Corresponding author: Email address: adeilson.8rabelo@gmail.com

Resumo

O estudo avaliou o potencial repelente, adulticida e larvicida do OE extraído das raízes adventícias de *Philodendron megalophyllum* contra o mosquito *Aedes aegypti*. O OE foi obtido por hidrodestilação (rendimento 0,146%) e caracterizado por CG-EM, revelando 15 compostos, majoritariamente sesquiterpenos, com destaque para 5-epi-7-epi- α -eudesmol (66,6%), α -pineno (5,3%) e 10-epi- γ -eudesmol (5,3%). Os ensaios biológicos demonstraram ação repelente, com até 180 minutos de proteção e efeito dose-dependente, destacando 500 $\mu\text{g/mL}$ como a concentração mais eficaz. Nos bioensaios adulticidas, observou-se redução nas concentrações letais (CL50 de 2176,5 $\mu\text{g/mL}$ a 457,5 $\mu\text{g/mL}$

ANEXO 3 – Parecer do comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAPÁ - UNIFAP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA ATIVIDADE LARVICIDA E REPELENTE DA NANOEMULSÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Philodendron Wulshlaegelii* Schott (ARACEAE) EM *Aedes aegypti* Linnaeus 1762 (DIPTERA: CULICIDAE)

Pesquisador: Adeilson Pimentel Rabelo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 78183224.8.0000.0003

Instituição Proponente: Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

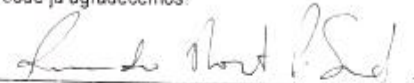
Número do Parecer: 6.825.352

ANEXO 4- Termo de Livre Esclarecido (TCLE)

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Resolução nº 466/12 – Conselho Nacional de Saúde Si(a) foi selecionado(a) e está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada: **Estudo da atividade larvívora e repelente da nanoemulsão do óleo essencial de *Philodendron wulshlaegei* Schott (Araceae) em *Aedes aegypti* Linnaeus 1762 (Diptera: Culicidae).** Objetivos: Avaliar a atividade larvívora e repelente da nanoemulsão do óleo essencial de *Philodendron wulshlaegei* em *A. aegypti*. Sua participação nesta etapa da pesquisa consistirá na aplicação das amostras do óleo essencial em seu antebraço direito e exposição desta área dentro de uma gaiola de tamanho 40 cm³ contendo 50 fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*, por no máximo 30 segundos. Antes de iniciar o experimento com o braço tratado, você deverá colocar o braço não tratado na caixa por 15 segundos para verificar a avidez dos mosquitos. Os mosquitos são provenientes de uma colônia mantida no insetário do Laboratório de Artrópodes (ARHROLAB) da Universidade Federal do Amapá, e são isentos de doenças. Os riscos antecipáveis decorrentes da sua participação na pesquisa incluem o aparecimento de vermelhidão no local da aplicação e eventuais reações alérgicas devido à sensibilidade ao óleo essencial ou pela picada do mosquito. A pesquisa terá como benefício descobrir se as amostras com os óleos de *Philodendron wulshlaegei* possuem ação repelente frente a *Aedes aegypti*, o mosquito transmissor da dengue e febre amarela, Zika e Chikungunya, possibilitando o uso das amostras desenvolvidas como medida auxiliar na prevenção destas doenças. Para participação nesta pesquisa os voluntários devem ser maiores de 18 anos, não possuírem histórico de alergia a picadas de insetos, ou a produtos repelentes, sem enfermidades dermatológicas aparentes. As informações obtidas através desta pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Você receberá uma cópia deste termo onde constam os telefones do pesquisador, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação em qualquer momento. Os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas. Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento você poderá recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participar e retirar seu

Desde já agradecemos!



Assinatura do Orientador



Assinatura do Mestrando

Participante da Pesquisa: Jackson Sousa Lobato
(Assinatura)

Caso o paciente esteja impossibilitado de assinar:

Eu _____, abaixo assinado, confirmo a leitura do
presente termo na íntegra para o(a) paciente

ANEXO 5- Certidão do patrimônio genético (SISGEN)



Ministério do Meio Ambiente CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Certidão Cadastro nº A7EF76E

Declaramos, nos termos do art. 41 do Decreto nº 8.772/2016, que o cadastro de acesso ao patrimônio genético ou conhecimento tradicional associado, abaixo identificado e resumido, no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado foi submetido ao procedimento administrativo de verificação e não foi objeto de requerimentos admitidos de verificação de indícios de irregularidades ou, caso tenha sido, o requerimento de verificação não foi acatado pelo CGen.

Número do cadastro: **A7EF76E**
Usuário: **Adeilson Pimentel Rabelo**
CPF/CNPJ: **039.825.282-32**
Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**
Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Philodendron megalophyllum

Título da Atividade: **ESTUDO DA ATIVIDADE LARVICIDA E REPELENTE DA NANOEMULSÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Philodendron megalophyllum* Schott (ARACEAE) EM *Aedes aegypti* Linnaeus 1762 (DIPTERA: CULICIDAE)**

Equipe

Raimundo Nonato Picanço Souto

Universidade Federal do Amapá - UNIFAP