

## Artigo

**Substâncias de Origem Vegetal com Atividade Larvicida Contra *Aedes aegypti***

Garcez, W. S.;\* Garcez, F. R.; Silva, L. M. G. E.; Sarmiento, U. C.

Rev. Virtual Quim., 2013, 5 (3), 363-393. Data de publicação na Web: 16 de janeiro de 2013

<http://www.uff.br/rvq>**Naturally Occurring Plant Compounds with Larvicidal Activity Against *Aedes aegypti***

**Abstract:** The mosquito *Aedes aegypti* is a vector that carries the arboviroses responsible for dengue and dengue hemorrhagic fevers, diseases which are considered as major worldwide public health problems. The most widely adopted strategy for decreasing the incidence of these diseases resides in controlling the mosquito larvae population. The increasingly incidence of resistant mosquito populations due to the continuous use of synthetic insecticides, in addition to the public concern over environmental pollution and toxicity of the current commercial pesticides to non-target organisms, have stimulated the search for alternative methods for mosquito control. In this regard, plant-derived compounds have emerged as a promising efficient and environmentally safe tool for reducing the larval population of *Aedes aegypti* mosquitoes. This review provides a survey on naturally occurring plant compounds belonging to different classes of secondary metabolites which have been shown to be active against *Aedes aegypti*.

**Keywords:** Dengue; larvicidal compounds; bioactive natural products; *Aedes aegypti*.

**Resumo**

O mosquito *Aedes aegypti* é o vetor que transmite as arboviroses responsáveis pela dengue e a dengue hemorrágica, doenças consideradas um importante problema de saúde pública mundial. A estratégia mais amplamente adotada para diminuir a incidência dessas doenças consiste em controlar a população de larvas do mosquito. A ocorrência cada vez maior de populações resistentes de mosquitos, devido ao uso contínuo de inseticidas sintéticos, além da poluição ambiental e toxicidade dos pesticidas comerciais atualmente em uso a organismos não-alvo, tem estimulado a procura por métodos alternativos para o controle do mosquito. Neste sentido, compostos de origem vegetal surgem como uma estratégia promissora, eficiente e ambientalmente segura para reduzir a população de larvas de mosquitos *Aedes aegypti*. Esta revisão trata de pesquisas sobre compostos naturais originados de plantas pertencentes a diferentes classes de metabólitos secundários, que mostraram atividade contra larvas de *Aedes aegypti*.

**Palavras-chave:** Dengue; substâncias larvicidas; produtos naturais bioativos; *Aedes aegypti*.

\* Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Centro de Ciências Exatas e Tecnologia - Química-LP-1, Rua Senador Filinto Müller, 1555, CEP 79074-460, Campo Grande-MS, Brasil.

✉ [walmir.garcez@ufms.br](mailto:walmir.garcez@ufms.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20130034](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130034)

## Substâncias de Origem Vegetal com Atividade Larvicida Contra *Aedes aegypti*

Walmir S. Garcez,\* Fernanda R. Garcez, Lilliam M. G. E. da Silva, Ulana C. Sarmiento

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Centro de Ciências Exatas e Tecnologia - Química-LP-1, Rua Senador Filinto Müller, 1555, CEP 79074-460, Campo Grande-MS, Brasil.

\* [walmir.garcez@ufms.br](mailto:walmir.garcez@ufms.br)

*Recebido em 1 de maio de 2012. Aceito para publicação em 29 de outubro de 2012*

1. Dengue: um dos principais problemas de saúde pública no mundo
2. Controle de vetores e resistência a inseticidas
3. Produtos naturais de origem vegetal com atividade larvicida
4. Considerações finais

### 1. Dengue: um dos principais problemas de saúde pública no mundo

A dengue, doença infecciosa de natureza viral, transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, é considerada uma doença re-emergente. Ocorrendo originalmente na África e dotado de grande capacidade de adaptação, o *Aedes aegypti* dispersou-se pelo planeta a partir do século XVII. Desde este período, casos de dengue foram documentados em todos os continentes, com exceção da Antártida, inclusive com episódios epidêmicos.<sup>1</sup> A forma hemorrágica da doença também tem sido caracterizada desde o século XVIII.<sup>2</sup> No Brasil há relatos de surtos de dengue desde meados do século XIX, porém, a primeira epidemia registrada ocorreu na década de 1980, na cidade de Boa Vista-RO, seguindo um avanço da doença nas Américas. Na região sudeste, a doença

ocorreu de maneira significativa no Estado do Rio de Janeiro, em 1986, e a partir daí, disseminou-se de forma descontrolada para o resto do país.<sup>3,4</sup>

Historicamente, o vírus da dengue está relacionado às origens do conhecimento sobre este tipo de organismo, tendo sido descrito em 1907, cinco anos após a descrição do primeiro vírus conhecido, o da febre amarela. O complexo dengue é formado por quatro diferentes sorotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4), gerando uma sucessão de manifestações clínicas, que incluem a dengue clássica e a febre hemorrágica da dengue.<sup>5</sup>

Estima-se que 50-100 milhões de pessoas são infectadas anualmente em mais de 100 países de todos os continentes, com exceção da Europa e da Antártida. Destes casos, cerca de 550 mil necessitam de hospitalização e pelo menos vinte mil levam ao óbito.<sup>6,7</sup> Na região das Américas foram registrados, no início de 2012, mais de 120.000 casos de

dengue pelo Programa Regional da dengue da OPAS/OMS, com 1.855 casos graves e 40 óbitos, tendo sido verificada a manifestação dos quatro sorotipos de vírus.<sup>8</sup> Nesse contexto, a dengue tornou-se um problema contemporâneo e urgente para o sistema sanitário.

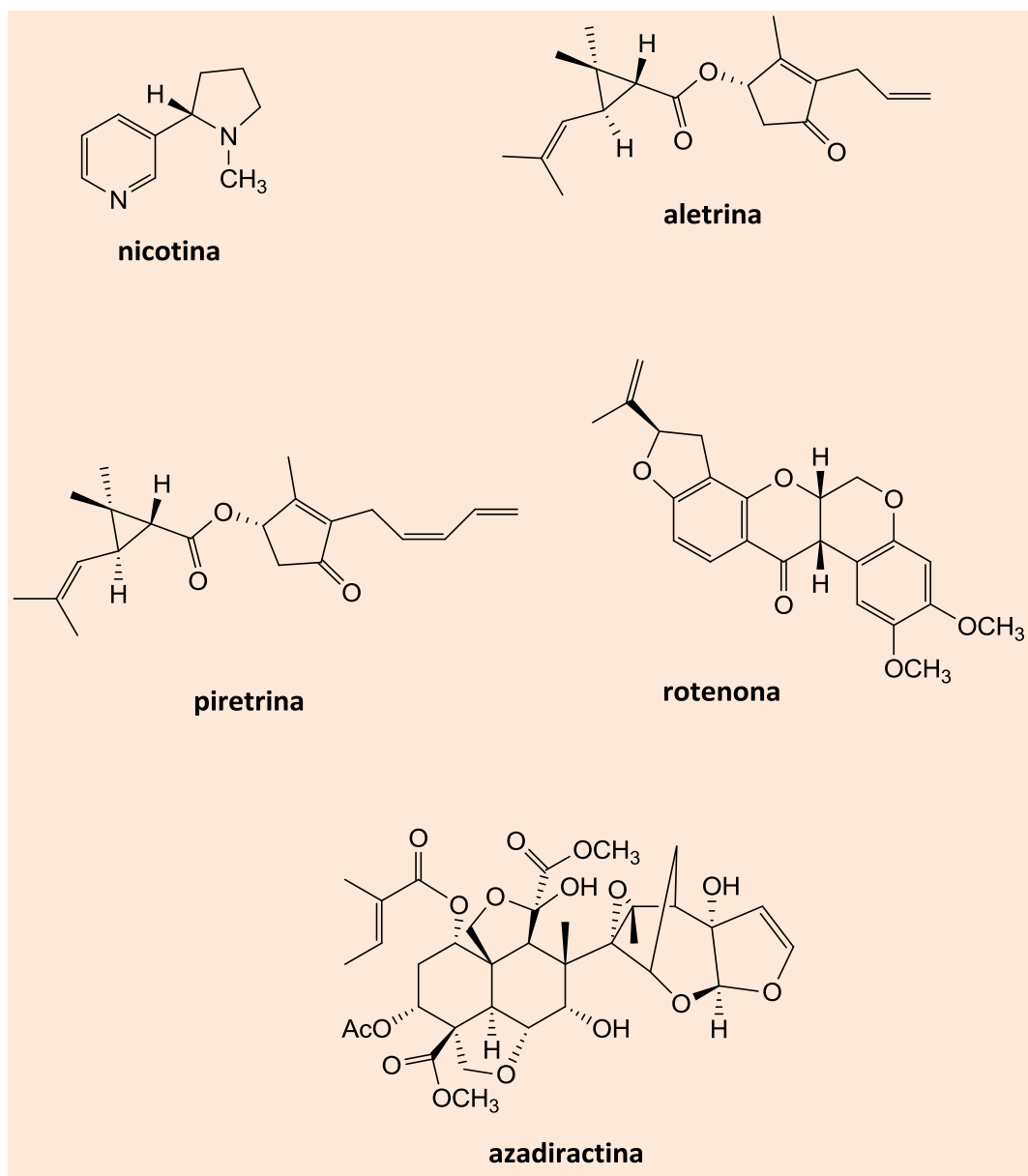
Apesar de alguns avanços recentes nas pesquisas para a busca de vacinas para prevenção da dengue, ainda não foi comprovada a eficácia das mesmas.<sup>9</sup> Sendo assim, a medida de controle disponível para se evitar as infecções causadas pelo vírus da dengue é o combate ao seu principal vetor urbano, o mosquito *A. aegypti*, sendo a eliminação das larvas o método de controle ideal, uma vez que os mosquitos habitam locais abrigados e de difícil acesso.<sup>10</sup> As estratégias utilizadas para controle das larvas e dos mosquitos *A. aegypti* são baseadas no uso de várias técnicas disponíveis, como o emprego do bioinseticida *Bacillus thuringiensis* H-14 (Bti), peixes larvófagos das espécies *Gambusia affinis* e *Poecilia* spp<sup>11</sup> e dos inseticidas químicos das classes dos piretroides, carbamatos e organofosforados, além da melhoria de saneamento.<sup>12</sup> No entanto, o uso continuado de inseticidas sintéticos tem causado o problema de descontrole da população do mosquito, levando ao surgimento de espécies resistentes a uma grande variedade de inseticidas. Esta estratégia também tem provocado outros efeitos indesejáveis, tais como poluição ambiental e toxicidade para seres humanos e outros organismos não-alvo.<sup>13</sup> Assim, torna-se necessária a busca de novas alternativas ambientalmente seguras, potencialmente adequadas e mais eficazes para uso em programas de combate à larva do *A. aegypti*. Uma das tendências atuais neste sentido é a prospecção de produtos naturais de origem vegetal com propriedades larvicidas.

## 2. Controle de vetores e resistência a inseticidas

A toxicidade de uma substância química para insetos não a qualifica necessariamente como praguicida. Para tal, devem estar associadas várias propriedades a esta atividade, como: eficácia em pequenas concentrações, baixa toxicidade para mamíferos e animais superiores, ausência de fitotoxicidade e biodegradabilidade. Estas propriedades são consideradas as ideais para inseticidas, porém dificilmente será encontrado um produto que agregue todas estas propriedades.<sup>14</sup>

As plantas são fontes importantes de substâncias bioativas com estruturas químicas diferentes e com diversas atividades contra insetos. Na década de 1940, os inseticidas de origem natural foram muito utilizados no combate às pragas agrícolas. Dentre os inseticidas orgânicos, cujas substâncias ativas são provenientes de plantas destacam-se: o alcaloide nicotina, isolado de espécies de *Nicotiana*; os piretroides piretrina e aletrina, extraídos das flores de *Chrysanthemum cinerariaefolium* e o rotenoide rotenona, isolado de espécies dos gêneros *Derris* e *Lonchocarpus*,<sup>15</sup> e, mais recentemente, o limonoide azadiractina (Figura 1), obtido de *Azadirachta indica*.

No período de 1950 a 1970, os inseticidas de origem sintética substituíram os inseticidas de origem natural, passando a ser utilizados os organoclorados DDT, BHC, Aldrin, Dieldrin e Clordano.<sup>16</sup> O DDT (diclorodifenil-tricloroetano) foi o primeiro inseticida com efeito prolongado utilizado para o controle de vetores e tinha um efeito continuado por vários meses, quando aplicado em paredes e tetos de casa.<sup>17</sup> Entretanto, a sua alta persistência e ação indistinta, atingindo tanto os vetores quanto a fauna e flora da área, causava impacto negativo ao meio ambiente.<sup>18</sup>



**Figura 1.** Exemplos de substâncias orgânicas de origem vegetal com atividade inseticida<sup>15</sup>

Na década seguinte (1980), devido ao uso indiscriminado dos organoclorados, houve a necessidade de mudança no combate às pragas agrícolas, pois, simplesmente introduzir novos agentes, cada vez mais tóxicos, não garantia o controle. Este insucesso resultou no surgimento dos inseticidas sintéticos mais seletivos, que atacavam as pragas específicas e não destruíam simultaneamente inimigos naturais dos insetos-alvo. A estratégia de controle baseava-se na utilização dos inseticidas químicos organofosforados e

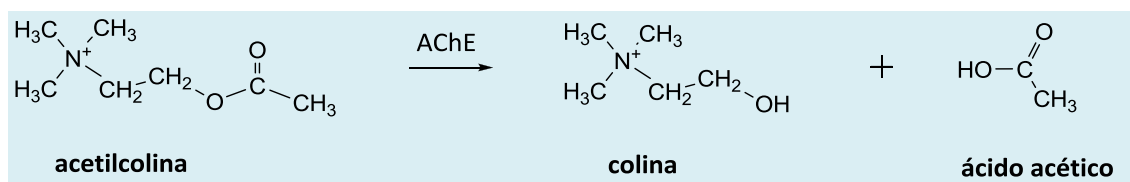
piretroides.<sup>19,20</sup>

A escolha dos inseticidas químicos das classes dos organofosforados, carbamatos e piretroides deve-se à atividade biológica forte destes compostos, além de meia-vida curta, o que lhes confere relativa instabilidade no meio ambiente.<sup>21</sup>

Os organofosforados e carbamatos apresentam como mecanismo de ação a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) presente no sistema nervoso de vertebrados e invertebrados. Estes pesticidas atuam no

sítio esterásico, formando um complexo enzima-inibidor, cuja estabilidade está relacionada com a estrutura química do inseticida. Os organofosforados interagem no sítio ativo de modo irreversível, enquanto os carbamatos, por terem uma interação menos estável, atuam de modo reversível.<sup>21,22</sup> A AChE tem como função hidrolisar a acetilcolina, formando ácido acético e colina

(Figura 6). A acetilcolina é um mediador químico, responsável pela transmissão dos impulsos nervosos nas sinapses dos neurônios colinérgicos do sistema nervoso central e periférico. Com a inibição da acetilcolinesterase aumenta o nível de acetilcolina nas sinapses, ocasionando paralisia e a morte do inseto.<sup>23,24</sup>



**Figura 2.** Reação de hidrólise da acetilcolina pela acetilcolinesterase

Os piretroides alteram a permeabilidade do sódio na membrana do axônio, impedindo a repolarização normal após o impulso nervoso, levando o inseto a uma morte rápida.<sup>25</sup> De uma maneira abrangente, esses praguicidas atuam em nível de sistema nervoso do inseto.

A utilização do controle químico continua sendo uma das principais táticas utilizadas para o combate dos vetores, entretanto, devido à resistência adquirida pelos culicídeos e às escassas opções de novos inseticidas, a situação torna-se crítica.<sup>26</sup>

Devido ao intenso uso de praguicidas, muitas espécies desenvolvem vários mecanismos de defesa para a sua sobrevivência, conseqüentemente, ocorre a redução da eficácia do produto devido à morte de todos os indivíduos suscetíveis, restando apenas os imunes ao produto.<sup>13</sup> O mosquito *Aedes aegypti*, cuja população se adapta rapidamente às condições de mudanças ambientais, apresenta rápida recuperação após as intervenções de controle.<sup>27</sup>

A necessidade de mudança periódica para atividade de controle desses insetos requer o uso de novos inseticidas ou substituição de métodos físicos e biológicos pelo maior tempo possível.<sup>28</sup> Assim, surgem, no mercado, inseticidas alternativos como toxinas de bactérias entomopatogênicas (*Bt-*

*Bacillus thuringiensis* e *Bs-Bacillus sphaericus*) e reguladores do crescimento de insetos (IGRs – Insect Growth Regulators).<sup>29, 30</sup>

O biolarvicida obtido da bactéria entomopatogênica *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* (Bti) é utilizado como opção de substância ativa, apresentando como principal componente um corpo paraesporal, produzido durante a esporulação, composto pelas proteínas endotoxinas *Cry* (cristal tóxico) e *Cyt* (toxina com atividade citolítica e hemolítica), as quais atuam de modo sinérgico com outros pesticidas.<sup>31</sup> A bactéria libera estas toxinas na forma de protoxinas ainda inativas que, chegando ao intestino médio do inseto, são ativadas por ação de proteases, causando lise do epitélio e/ou interrompendo a secreção normal e favorecendo a germinação dos esporos, o que leva à morte do inseto.<sup>32</sup>

A ação conjunta dessas toxinas, aliada à ação de outros pesticidas, geralmente organofosforados, reduz a possibilidade de resistência.<sup>33,34</sup> Apesar de ser um método de controle eficaz e com baixo efeito residual, esta toxina sofre efeito de inativação com a exposição direta à luz solar.<sup>35</sup>

Na tentativa de superar o problema de resistência aos inseticidas usuais, uma nova geração de inseticidas entra no mercado, como alternativa em situações onde há indícios de resistência aos piretroides e

organofosforados.<sup>6,36</sup> Os reguladores de desenvolvimento de insetos (IGRs) compõem a terceira geração de inseticidas após os inorgânicos e os orgânicos sintéticos.<sup>37,38</sup> Estes compostos são, quimicamente, bastante heterogêneos, incluindo os análogos e antagonistas de hormônio juvenil, análogos e antagonistas de ecdisona e inibidores da síntese de quitina.<sup>39</sup>

Dentre os inibidores da síntese de quitina, os derivados do benzoilfenilureia destacam-se por sua ação inibidora na deposição de quitina.<sup>40</sup> O 1-(4-clorofenil)-3-(2,6-difluorobenzoil)-ureia, conhecido como diflubenzuron, foi o primeiro composto desse grupo a ser comercializado. Inicialmente, seu uso era para controle de ervas daninhas, porém, exibiu atividade herbicida pobre.<sup>41</sup> Pesquisadores observaram que os insetos alimentados com folhas tratadas com diflubenzuron tinham dificuldades em fazer a muda.<sup>42</sup> O inseticida inibe a síntese da quitina durante o estágio mais suscetível do inseto, a fase jovem, em virtude de suas sucessivas ecdises (processo de mudança do exoesqueleto nos insetos). As larvas tornam-se incapazes de descartar sua exúvia (exoesqueleto dos insetos), resultando em morte por inanição ou ruptura da nova e mal formada cutícula.<sup>30</sup>

### 3. Produtos naturais de origem vegetal com atividade larvicida

Os organismos vivos possuem rotas metabólicas designadas como metabolismo primário, às quais pertencem os processos essenciais à vida e comuns aos seres vivos, sendo incluídas as macromoléculas (carboidratos, lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos). Entretanto, muitas organelas sintetizam compostos orgânicos que não estão diretamente ligados ao crescimento e/ou desenvolvimento do organismo, porém, conferem vantagens relacionadas, principalmente, à fecundidade e à sobrevivência.<sup>43</sup> Estas vias metabólicas

recebem o nome de metabolismo secundário e, diferentemente do primário, não estão distribuídas igualmente em todos os grupos taxonômicos, sendo algumas delas exclusivas de poucos organismos.<sup>43</sup>

Os metabólitos secundários, antes considerados produtos de excreção vegetal, são compostos extremamente úteis para defesa e proteção, principalmente para plantas, que são organismos fixos, susceptíveis às mudanças e aspectos do ambiente. Algumas das funções exercidas pelos metabólitos secundários são proteção contra herbívoros, insetos e infecção microbiana, atração de polinizadores, agentes alelopáticos, proteção contra raios UV, entre outras.<sup>44</sup>

A pesquisa com metabólitos secundários apresenta uma grande importância por serem considerados compostos altamente bioativos, visto que muitos medicamentos têm como origem moléculas orgânicas provenientes do metabolismo secundário, principalmente de plantas.<sup>44,45</sup> Além do interesse terapêutico, a pesquisa com esses compostos bioativos estende-se a várias outras áreas, como alimentícia, agrônômica e perfumaria, entre outras.<sup>46</sup>

A fitoquímica estuda os produtos provenientes do metabolismo secundário dos vegetais, compreendendo as etapas de isolamento, purificação e determinação estrutural destes metabólitos.<sup>47</sup> Este estudo, quando associado a ensaios específicos, permite identificar extratos e frações bioativas e caracterizar as substâncias presentes em uma determinada espécie, responsáveis por esta bioatividade.

Ressalta-se que nos extratos brutos os constituintes ativos estão normalmente em pequenas concentrações.<sup>48</sup>

O estudo de produtos naturais obtidos de plantas com atividade larvicida contra *A. aegypti* é recente, sendo encontrados trabalhos realizados com o intuito de isolar e caracterizar tais substâncias bioativas a partir da década de 1980. A maior parte dos estudos é realizada com extratos brutos e

óleos essenciais, sendo que, na maioria destes casos, não se conhece o composto responsável pela atividade apresentada.<sup>49,50</sup>

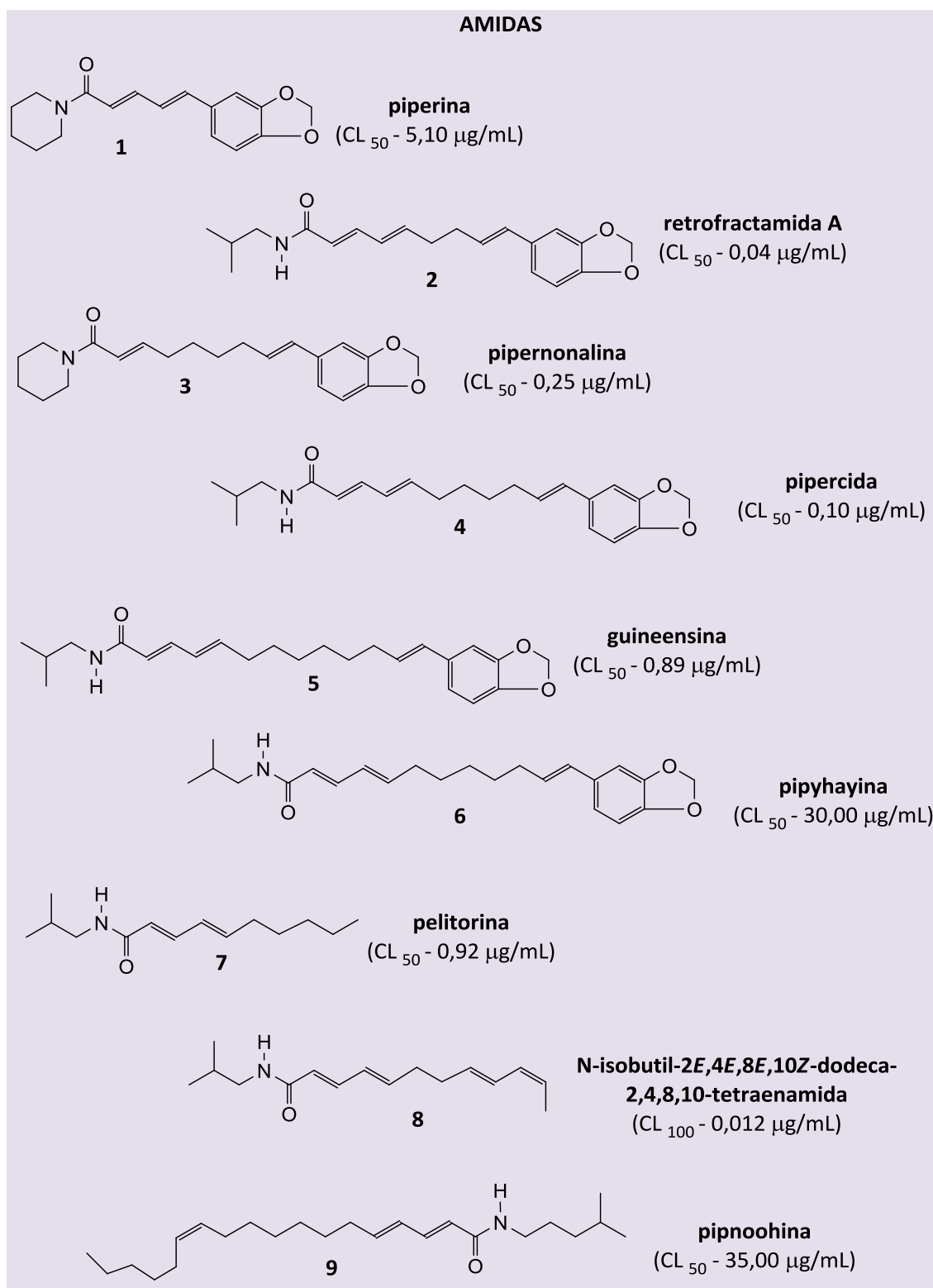
Os trabalhos selecionados nesta revisão tratam da investigação das atividades larvicidas, frente a larvas de *A. aegypti*, de metabólitos secundários obtidos de várias espécies de plantas, havendo predominância de compostos oriundos da investigação de extratos de raízes. Na Tabela 1 são apresentadas as substâncias de origem vegetal com potencial larvicida. Dentre estas, dezoito foram obtidas de espécies da família Fabaceae, seguidas pelas da família Rutaceae (treze substâncias). As famílias Piperaceae (onze substâncias) e Boraginaceae (oito substâncias) também se destacam quanto à produção de substâncias larvicidas. Os demais compostos bioativos estão dispersos em 16 famílias (Annonaceae, Apiaceae, Asteraceae, Caesalpinoideae, Cupressaceae, Erythroxylaceae, Lauraceae, Meliaceae, Monimiaceae, Moraceae, Phrymaceae, Simaroubaceae, Sterculiaceae, Targionaceae, Taxodiaceae e Zingiberaceae).

As dezoito substâncias bioativas obtidas de representantes da família Fabaceae estão presentes em plantas dos gêneros *Lonchocarpus* (quatro compostos), *Pterodon* e *Pentaclethra* (três compostos cada) e as restantes nos gêneros *Derris*, *Milletia*, *Cassia* e *Myroxylon* (Tabela 1). Em Rutaceae, as treze substâncias larvicidas foram encontradas em seis gêneros, enquanto que na família Piperaceae, das onze substâncias ativas, dez ocorrem no gênero *Piper*. Na família Boraginaceae, as oito substâncias larvicidas foram obtidas de três espécies do gênero *Cordia*.

Dentre as substâncias relacionadas na Tabela 1, há forte presença de algumas classes de metabólitos secundários, com diferentes estruturas, tais como quinonas, amidas, limonoides, estilbenos, cumarinas e sesquiterpenos, sendo a classe das quinonas

a que possui o maior número de compostos bioativos. Deve-se destacar também os baixos valores de CL<sub>50</sub> (concentração do agente tóxico que causa 50% de mortalidade na população de organismos submetidos ao teste) observados para as classes das amidas, lactonas, flavonoides e rotenoides, o que caracteriza maior atividade larvicida e, portanto, um produto com maior potencial para o emprego como agente para o controle do *A. aegypti*.

As amidas não só correspondem a um dos dois grupos com maior número de componentes larvicidas, como também o que contém a substância mais ativa, o composto 8,<sup>51</sup> que mata todas as larvas numa concentração de 0,012 µg/mL (Figura 3). Este conjunto de substâncias pode ser dividido em dois: amidas que possuem a parte relativa ao ácido carboxílico originada da rota biossintética mista (ácido chiquímico/policetídica, 1 a 6)<sup>52,53,54</sup> e as amidas que têm esta parte da molécula originada diretamente de ácidos graxos (substâncias 7 a 9).<sup>51,52,54</sup> Estas rotas co-ocorrem, visto que ambos os tipos foram obtidos da mesma planta. O nitrogênio da amida, nestes compostos, é substituído pelo grupo isobutila (2, 4 a 8), além de piperidina (1 e 3) e por um homólogo de isobutila (9). Observa-se que todas estas amidas apresentam ligações duplas conjugadas, a maioria com configuração *E*, e apenas dois compostos (8 e 9)<sup>51,54</sup> apresentam ligação dupla *Z*, provavelmente remanescente do ácido graxo precursor. Vale destacar que, das nove amidas ativas contra larvas de *A. aegypti*, sete foram obtidas de *Piper nigrum*, espécie conhecida popularmente como pimenta-do-reino, uma obtida de *Piper longum* (3)<sup>53</sup> e apenas uma (8)<sup>51</sup> não foi obtida de Piperaceae. Este dado coloca *P. nigrum* como uma espécie candidata à fonte acessível de produtos a serem utilizados no controle do mosquito da dengue.



**Figura 3.** Amidas com atividade larvicida isoladas de plantas<sup>51,54</sup>

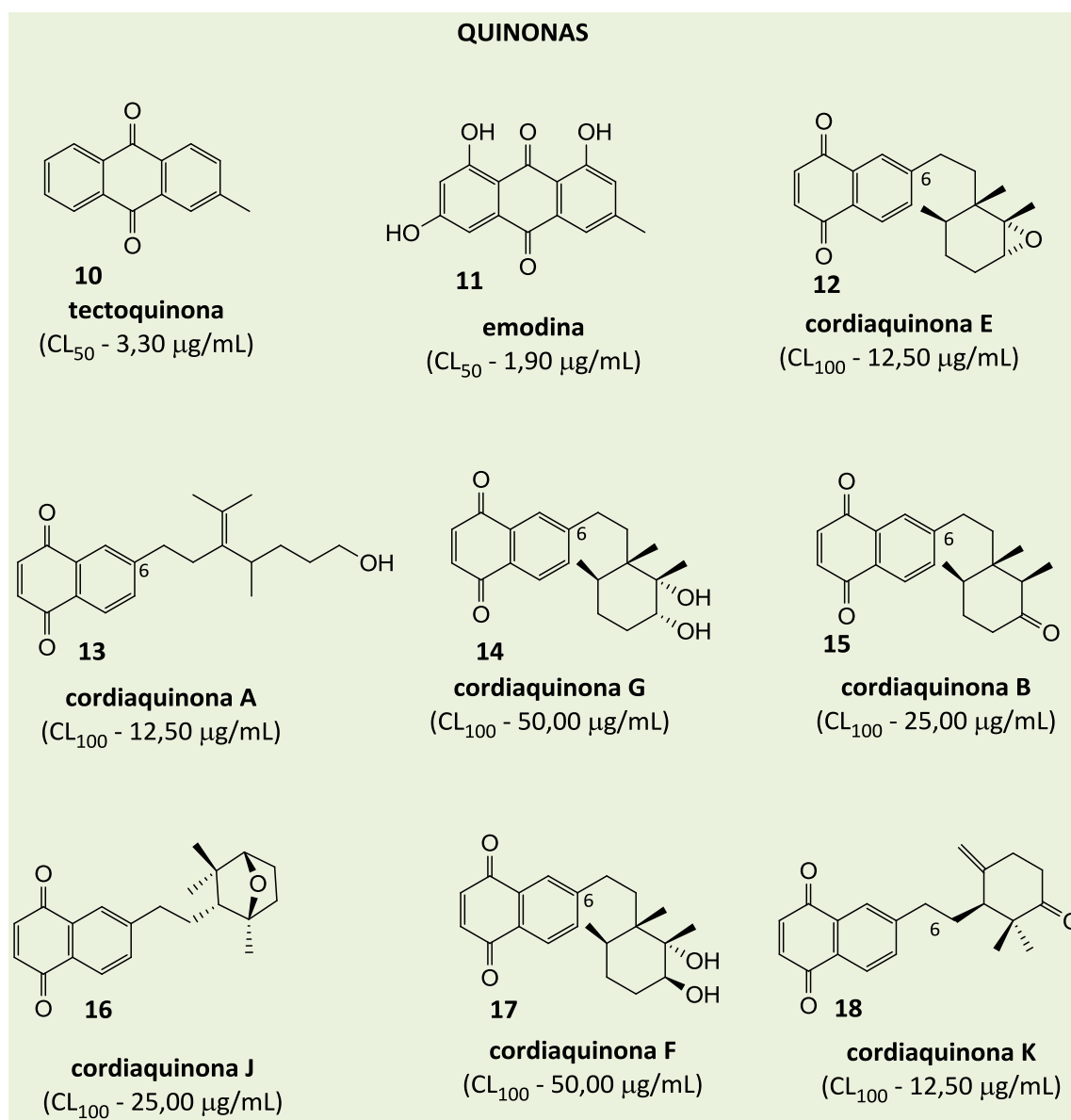
Dentre as quinonas bioativas (Figura 4), duas antraquinonas (**10** e **11**)<sup>55,56</sup> foram identificadas como potentes agentes larvicidas. A simplicidade

estrutural e facilidade de obtenção destes compostos, que não apresentam centros quirais nas suas estruturas, tornam-nos bons candidatos para utilização no



controle do mosquito da dengue. Entre as naftoquinonas, sete compostos (**12** a **18**),<sup>57,58</sup> designados como cordiaquinonas, mostraram atividade com intensidades de moderada a fraca. Estruturalmente, estes compostos possuem uma parte quinônica e outra

terpênica, originadas, provavelmente, de uma ligação entre benzoquinona e um sesquiterpeno. A maioria destes compostos tem a parte terpênica rearranjada e a ligação com naftoquinona ocorre na posição 6, o que é pouco comum.

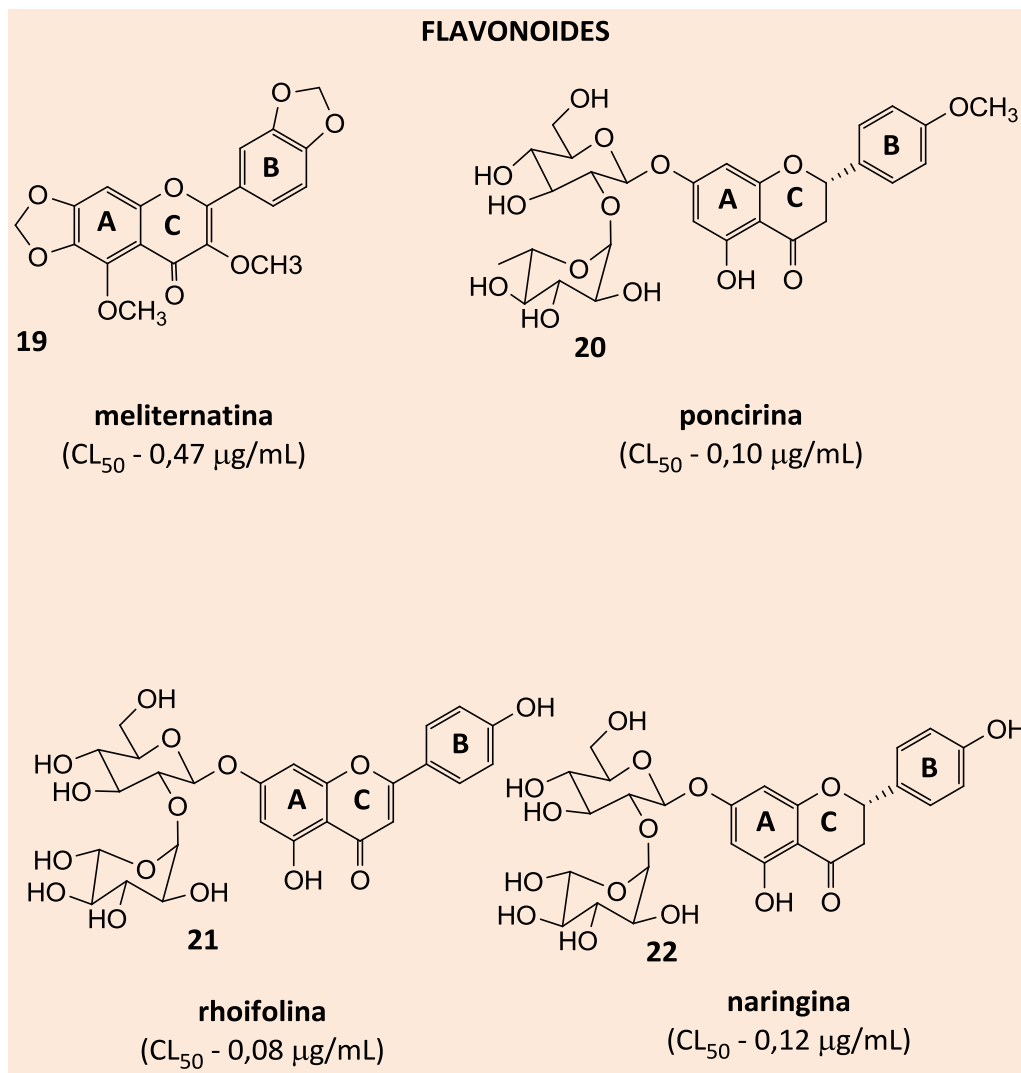


**Figura 4.** Quinonas com atividade larvicida isoladas de plantas<sup>55-58</sup>

Com relação aos flavonoides bioativos, os quatro compostos relatados na literatura foram obtidos de plantas da família Rutaceae e apresentaram forte atividade larvicida, com valores de CL<sub>50</sub>

entre 0,08 e 0,47 µg/mL (Figura 5). O derivado de flavonol polioxigenado meliternatina (**19**) foi caracterizado como a substância larvicida da única planta selecionada após o *screening* de sessenta

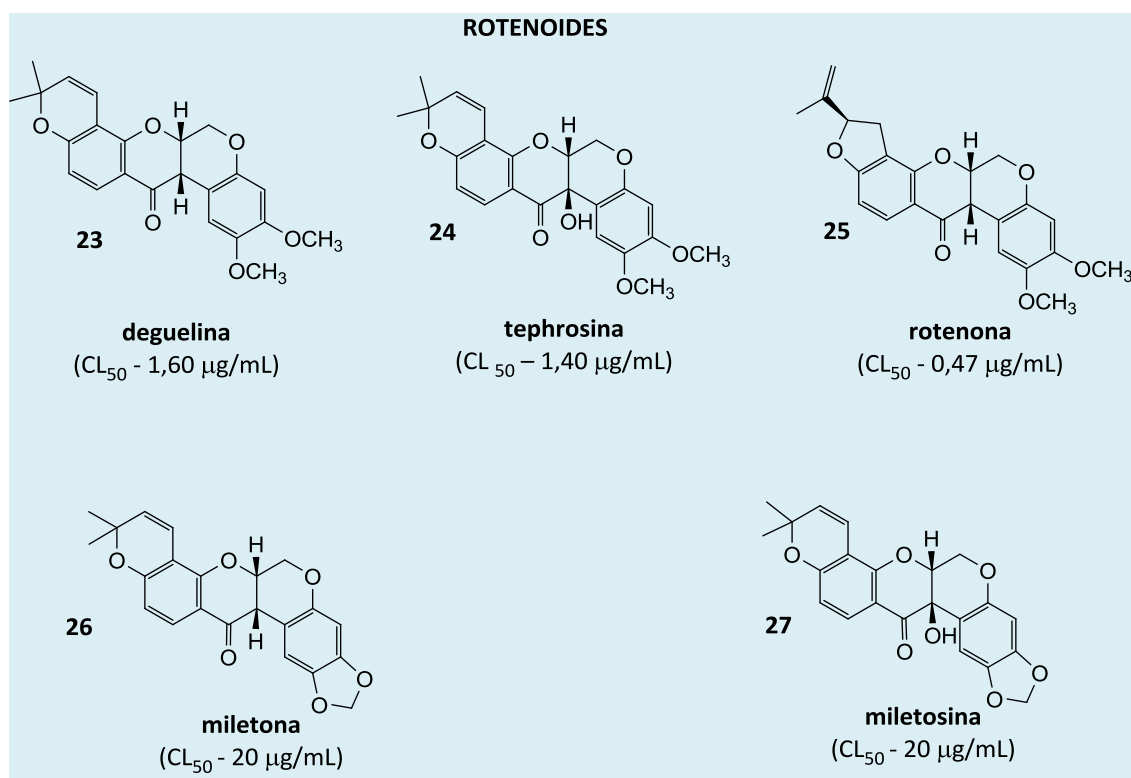
plantas ocorrentes na Malásia.<sup>59</sup> Os demais flavonoides foram obtidos de uma mesma planta (*Poncirus trifoliata*), podendo-se observar que modificações estruturais nos anéis B e C não alteraram de maneira significativa a atividade.



**Figura 5.** Flavonoides com atividade larvicida isolados de plantas<sup>59,60</sup>

Os rotenoides pertencem à classe dos isoflavonoides, sendo a rotenona (**25**- Figura 6), comumente encontrada em leguminosas conhecidas popularmente por timbós e pertencentes aos gêneros *Derris* e *Lonchocarpus*, o rotenoide mais conhecido, em função de seus efeitos ictiotóxico e inseticida.<sup>61</sup> Esta substância, no entanto, em um trabalho realizado com sementes de *Derris trifoliata*, também apresentou forte

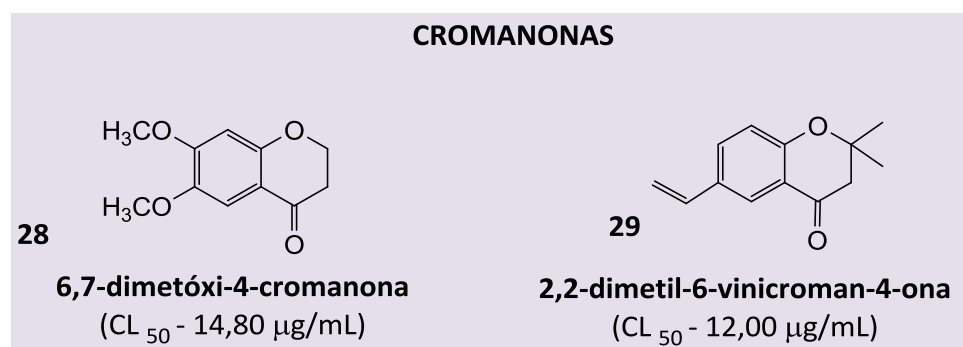
atividade contra larvas de *Aedes aegypti*. Dois rotenoides obtidos de *Milletia dura* (**23** e **24**)<sup>62,63</sup> também se mostraram fortemente ativos, enquanto dois outros (miletona e miletosina) (**26** e **27**) foram inativos.<sup>62</sup> Estes dois últimos compostos possuem no anel D um grupo metilenodióxi, sugerindo que os grupos metoxila no anel D, presentes em **23**, **24** e **25** são, portanto, importantes para a atividade larvicida.



**Figura 6.** Rotenoides ativos e inativos frente à *Aedes aegypti* isolados de plantas<sup>61-63</sup>

O estudo de *Derris trifoliata*,<sup>62,63</sup> que levou ao isolamento dos rotenoides **23** e **24** como os principais agentes responsáveis pela ação larvicida do extrato da planta, resultou ainda na obtenção da cromanona **28** (Figura 7), também bioativa contra *A. aegypti*. Os cromenos são, em geral, originados da via policetílica, porém a co-ocorrência, neste caso, de rotenoides com estrutura

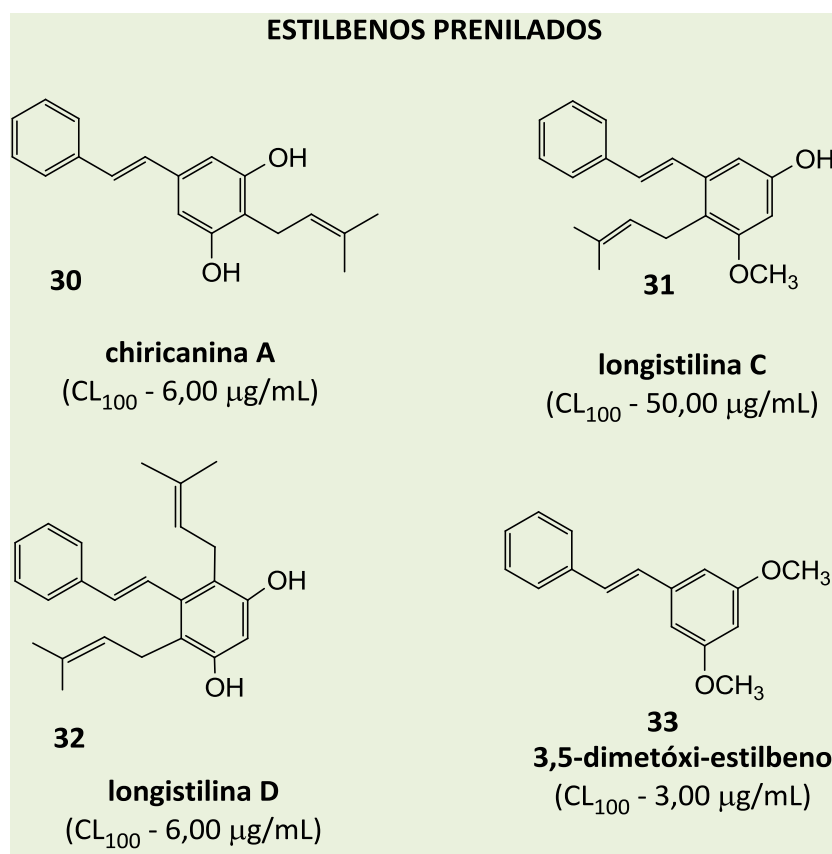
parcialmente degradada sugere que o composto **28** seja originado da quebra oxidativa de um destes compostos.<sup>62</sup> A cromanona larvicida **29**, presente no óleo essencial de *Eupatorium betonicaeforme*,<sup>64</sup> é de outra natureza, sendo constituída de um grupo vinila e uma cadeia com cinco carbonos, provavelmente de origem isoprênica, ligados a um fenol.



**Figura 7.** Cromanonas com atividade larvicida isolados de plantas<sup>62-64</sup>

Os estilbenos são compostos provenientes de uma rota biossintética muito próxima à dos flavonoides, envolvendo a via do ácido chiquímico e a policetídica. Um dos compostos mais conhecidos desta classe é o resveratrol, para o qual, porém, não há menção de atividade larvicida. Com relação a estilbenos com atividade larvicida, observa-se que todos possuem o anel aromático, proveniente da via do ácido chiquímico desfuncionalizado, ou seja, sem nenhuma função oxigenada (Figura 8).<sup>65</sup> Dentre eles, o

que possui estrutura mais próxima do resveratrol é o 3,5-dimetoxiestilbeno (**33**)<sup>65</sup>, obtido de *Lonchocarpus chiricanus*, que se diferencia daquele por não possuir o grupo hidroxila no anel originado da via chiquímica e ter as hidroxilas do anel proveniente da rota policetídica metiladas. Por outro lado, outros estilbenos isolados da mesma planta que apresentaram o referido anel desfuncionalizado, porém, com o grupo prenila ciclizado ou com um grupo prenila adicional, não apresentaram atividade.<sup>65</sup>



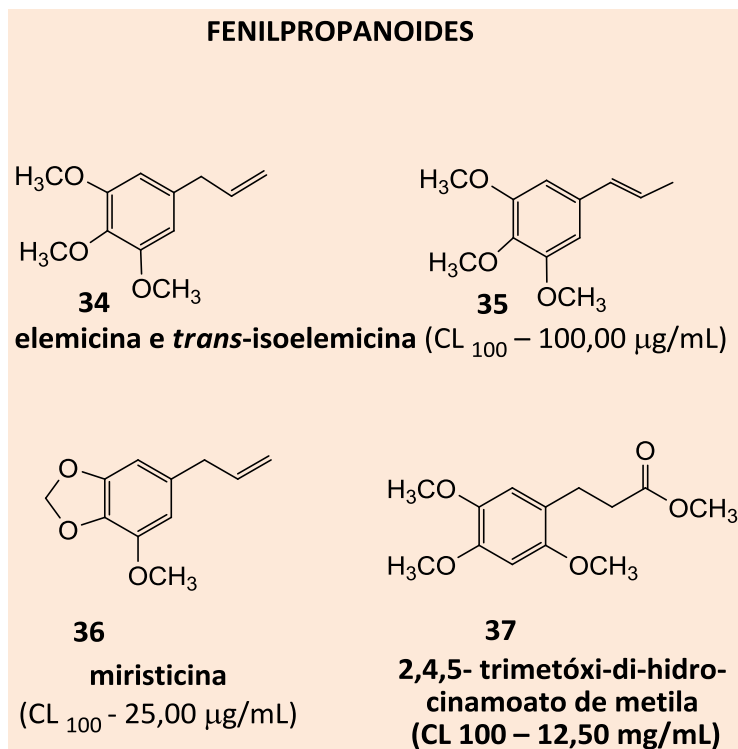
**Figura 8.** Estilbenos com atividade larvicida isolados de plantas<sup>65</sup>

Os fenilpropanoides são compostos tipo C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> (relacionados biossinteticamente com a fenilalanina e a tirosina), originados nas etapas iniciais da via do ácido chiquímico, e das quatro substâncias desta classe com propriedade larvicida (Figura 9), três (**34** a

**36**)<sup>66,67</sup> são fenilpropanoides comumente encontrados em óleos essenciais. Dentre eles, a elemicina (**34**)<sup>66</sup> é considerada um inseticida natural que, além de sua atividade larvicida contra *A. aegypti*, possui atividade *anti-feedant* (inibe o comportamento

alimentar normal) contra os coleópteros *Tribolium confusum*, *Sitophilus granarius* e *Trogoderma granarium*.<sup>68</sup> A literatura registra inúmeros trabalhos sobre óleos

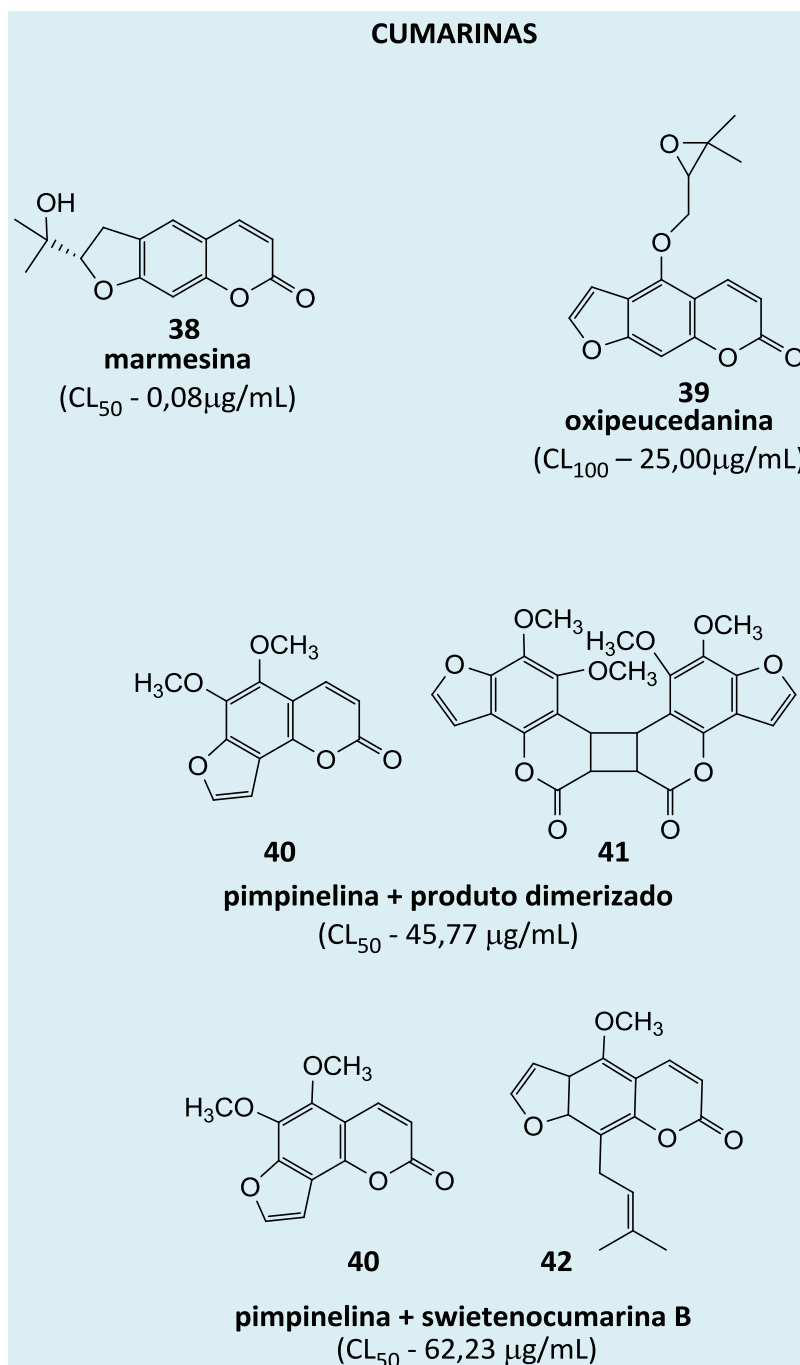
essenciais obtidos de espécies de diversas famílias de plantas com atividade sobre *A. aegypti* e outros insetos.



**Figura 9.** Fenilpropanoides com atividade larvicida isolados de plantas<sup>66,67,70</sup>

As cumarinas também são compostos do tipo C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> frequentemente encontrados em plantas. Em cromatografia de camada delgada, as cumarinas podem ser detectadas pela fluorescência azulada sob irradiação por luz ultravioleta. Inúmeras atividades biológicas são atribuídas a compostos desta classe,<sup>69</sup> incluindo atividade larvicida. Uma característica estrutural das cumarinas que apresentaram esta propriedade (Figura 10)<sup>60,70,71</sup> é a ocorrência de prenila e/ou

substituintes dela derivados, particularmente o grupo furano ou di-hidrofurano. Este último está presente na cumarina de maior atividade (**38**),<sup>60</sup> com valor de CL<sub>50</sub> cerca de 300 a 800 vezes menor que os valores obtidos para as demais. Com relação a estas, verificou-se que a pimpinelina (**40**) foi mais ativa quando em mistura com seu produto de fotodimerização (**41**), não obtido da planta, e com a swietenocumarina B (**42**).<sup>71</sup>



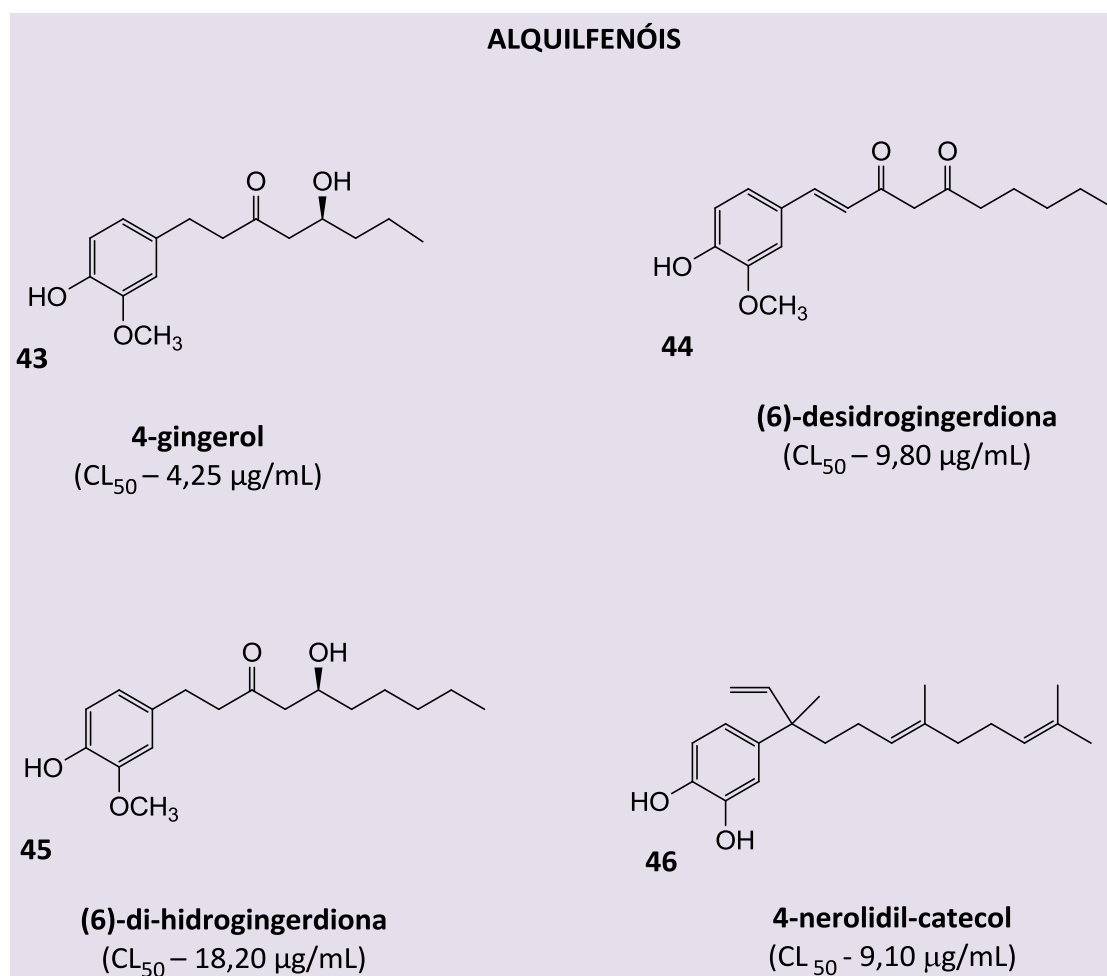
**Figura 10.** Cumarinas com atividade larvídica isoladas de plantas.<sup>60,70,71</sup>

Os gingeróis são considerados os princípios pungentes do gengibre (*Zingiber officinale*) e são originários da condensação da unidade C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> com uma unidade de malonil-CoA e do produto desta, posteriormente, com butanoil-CoA (**43**)<sup>72</sup> ou hexanoil-CoA (**44** e **45**-Figura 11).<sup>72</sup> Alguns

compostos desta classe (**43** - **45**),<sup>72</sup> obtidos em bons rendimentos quando são isolados, apresentaram atividade contra larvas de *A. aegypti*. Outro alquilfenol com propriedades larvídicas é o 4-nerolidil catecol (**46**),<sup>73</sup> obtido de uma planta medicinal da Amazônia (Tabela 1), o qual provém, também, de uma

biossíntese mista, correspondendo à ligação irregular de um sesquiterpeno com o anel

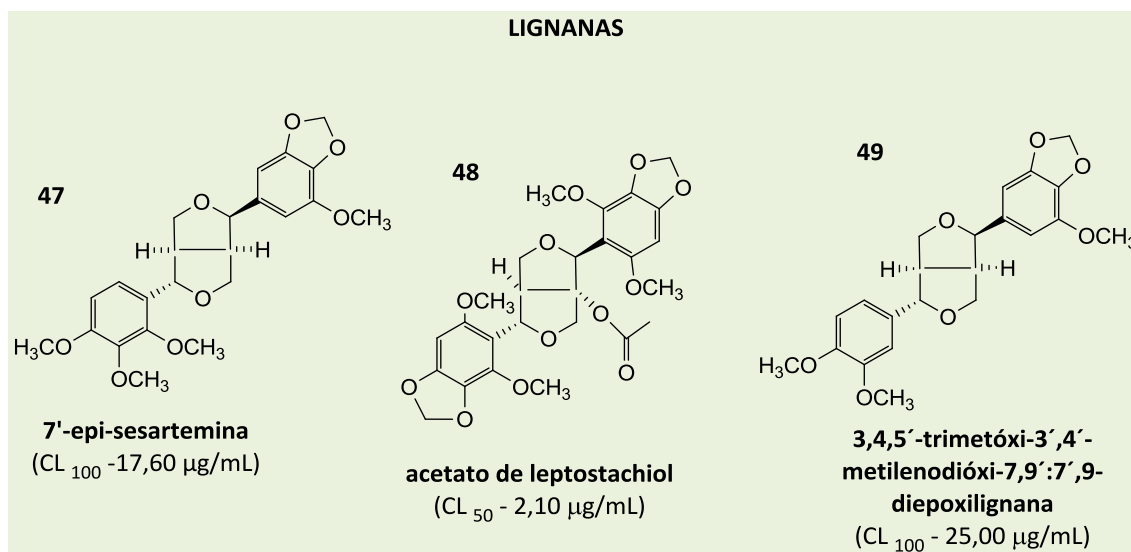
catecólico, podendo, portanto, ser designado como um meroterpeno.



**Figura 11.** Alquilfenóis com atividade larvicida isolados de plantas<sup>72,73</sup>

As lignanas são dímeros de unidades C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> e possuem pequena diversidade de esqueletos. Apenas três lignanas (**47**, **48** e **49** – Figura 12),<sup>74,75</sup> originárias de duas espécies e com esqueleto furo-furânico, foram relatadas como ativas contra larvas de *A. aegypti*. As características estruturais marcantes destes compostos são o alto grau de oxidação dos anéis aromáticos, a junção

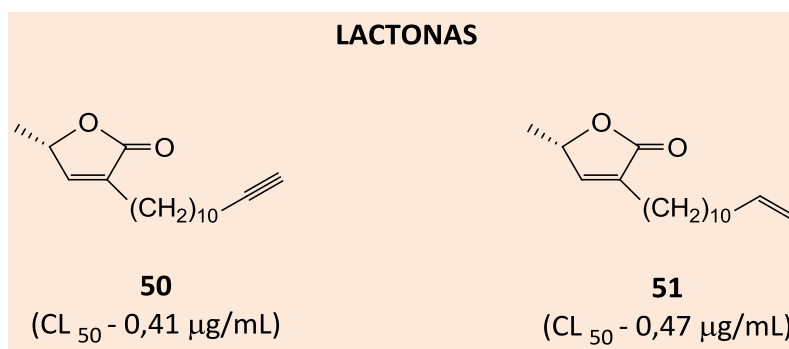
*cis* dos sistemas furo-furânico e a relação *trans* entre os grupos arila. Uma lignana isolada da mesma planta que as substâncias **47** e **49**, porém com relação *cis* entre os grupos arila não apresentou atividade larvicida.<sup>74</sup> Por outro lado, uma lignana que difere de **48** apenas pela ausência de uma das metoxilas também foi inativa.<sup>75</sup>



**Figura 12.** Lignanas com atividade larvicida isoladas de plantas<sup>74,75</sup>

Duas  $\gamma$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -Insaturadas (**50** e **51** - Figura 13)<sup>76</sup> foram caracterizadas como as substâncias com forte atividade larvicida de três espécies de *Hortonia*, família Monimiaceae. Esta classe de compostos tem sido frequentemente isolada de Lauraceae e a obtenção das mesmas de Monimiaceae

corroborar com a proximidade filogenética destas duas famílias, ambas pertencentes à ordem Laurales.<sup>77</sup> Há possibilidade de que, da mesma forma que nas lactonas sesquiterpênicas, a presença da ligação dupla conjugada contribua significativamente para a atividade biológica.



**Figura 13.** Lactonas com atividade larvicida isoladas de plantas<sup>77</sup>

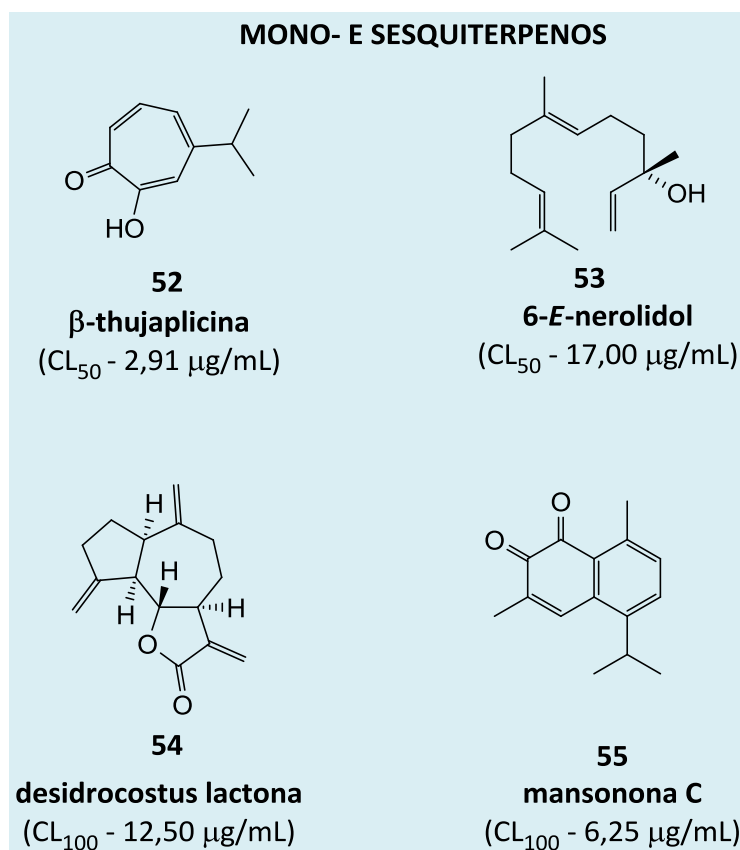
Dentre os terpenoides com atividade larvicida, foram encontrados na literatura relatos de compostos bioativos pertencentes às classes dos mono-, sesqui-, di-, tri- e tetranortritepenos (Figuras 14 a 16).  $\beta$ -Thujaplicina (**52**), também conhecida como hinokitiol é um monoterpene, tipo tropolona, com propriedades antimicrobiana e fitoalexínica (*phyton*=planta, *alexin*=composto que repele; tóxico para plantas e

animais), que foi caracterizada como o constituinte larvicida de *Chamaecyparis obtusa*.<sup>78</sup> A estrutura deste composto não apresenta uma sequência regular de unidades isoprênicas e a sua biossíntese não é ainda esclarecida. Na classe dos sesquiterpenos, três compostos foram identificados como detentores de atividade larvicida contra *A. aegypti*. O 6-*E*-nerolidol (**53**)<sup>79</sup> é um sesquiterpene acíclico, presente



em óleos essenciais, que atua como feromônio de determinados insetos, sendo, por este motivo utilizado no controle de algumas pragas agrícolas. O composto **54**,<sup>80</sup> isolado de uma hepática, que são plantas muito primitivas, pertence ao grupo das lactonas sesquiterpênicas possuindo uma ligação dupla conjugada, que engloba inúmeros compostos bioativos. Juntamente

com o composto **54**, foram isoladas duas outras lactonas sesquiterpênicas, porém, estas não foram ativas, apesar de uma delas possuir os sistema  $\gamma$ -lactona conjugada.<sup>80</sup> Da mesma forma, o sesquiterpeno **55** foi obtido da planta juntamente com outros dez constituintes estruturalmente muito semelhantes, porém, apenas ele mostrou-se ativo contra *Aedes aegypti*.<sup>81</sup>



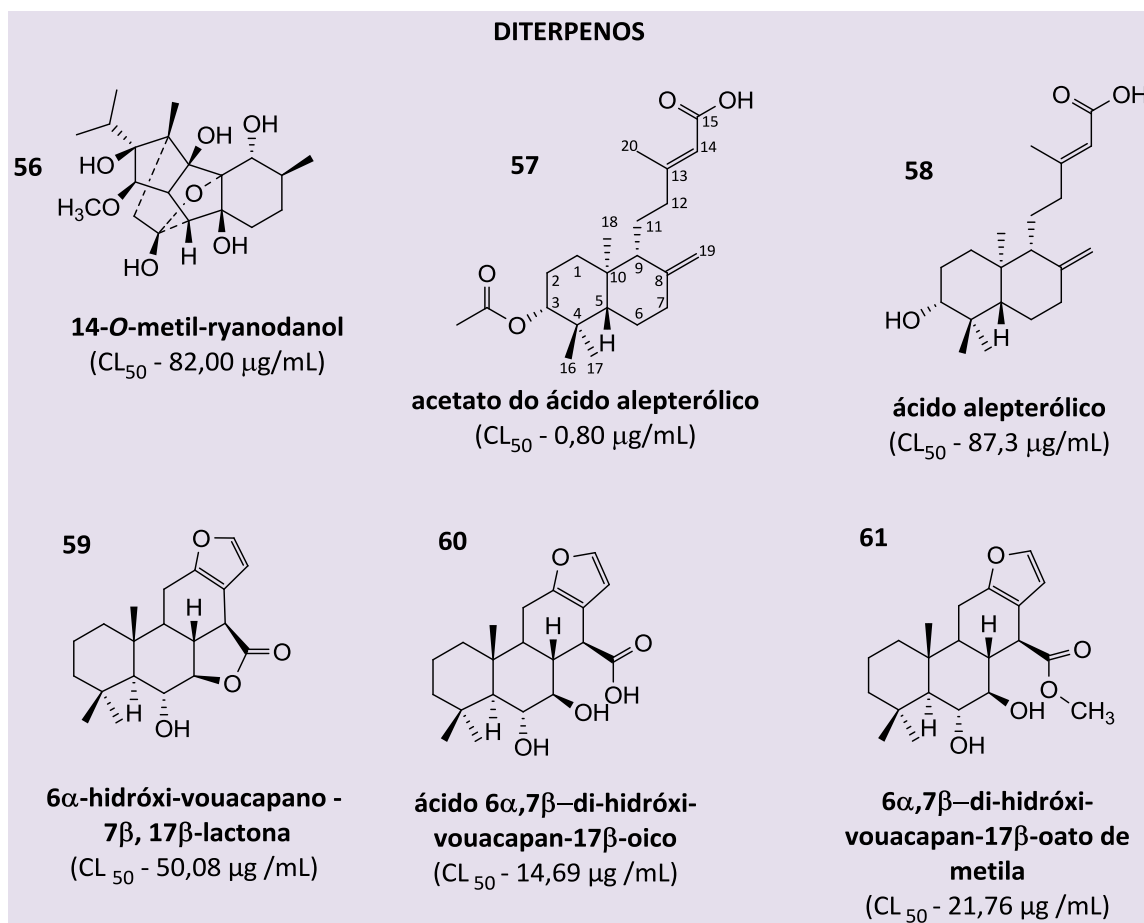
**Figura 14.** Mono- e sesquiterpenos com atividade larvicida isolados de plantas<sup>80,81</sup>

Quanto aos diterpenos, apenas seis representantes desta classe, pertencentes a três grupos de esqueletos bastante distintos (vouacapano, labdano e ryanodano), foram relatados como detentores de atividade larvicida. Vários diterpenos pertencentes ao grupo dos vouacapanos foram isolados de espécies do gênero *Pterodon*<sup>82</sup> e, dos cinco diterpenos ativos contra *A. aegypti*, três pertencem a este grupo (**59** a **61**-Figura 15),<sup>83</sup> tendo sido obtidos de *P. polygalaeflorus*, espécie popularmente conhecida como sucupira-branca. Pode-se observar que os produtos naturais **59** e **61**, resultantes,

respectivamente, da lactonização e da metilação do seu provável precursor, ácido  $6\alpha,7\beta$ -di-hidróxi-vouacapan-17 $\beta$ -oico (**60**), são menos ativos que este. Já o diterpeno (**57**),<sup>84</sup> com esqueleto *ent*-labdano acetilado em C-3, obtido de *Copaifera reticulata* (Leguminosae), espécie pertencente ao gênero das copaíbas, mostrou-se cerca de cem vezes mais ativo que seu precursor hidroxilado (**58**).<sup>84</sup> Os diterpenos com esqueleto do tipo ryanodano ocorrem, principalmente, em espécies de Lauraceae, particularmente nos gêneros *Cinnamomum* e

*Persea*, havendo relatos de seu efeito *anti-feedant* frente a insetos,<sup>85</sup> porém, apenas

para um membro deste grupo (56) foi relatada atividade larvicida.<sup>86</sup>

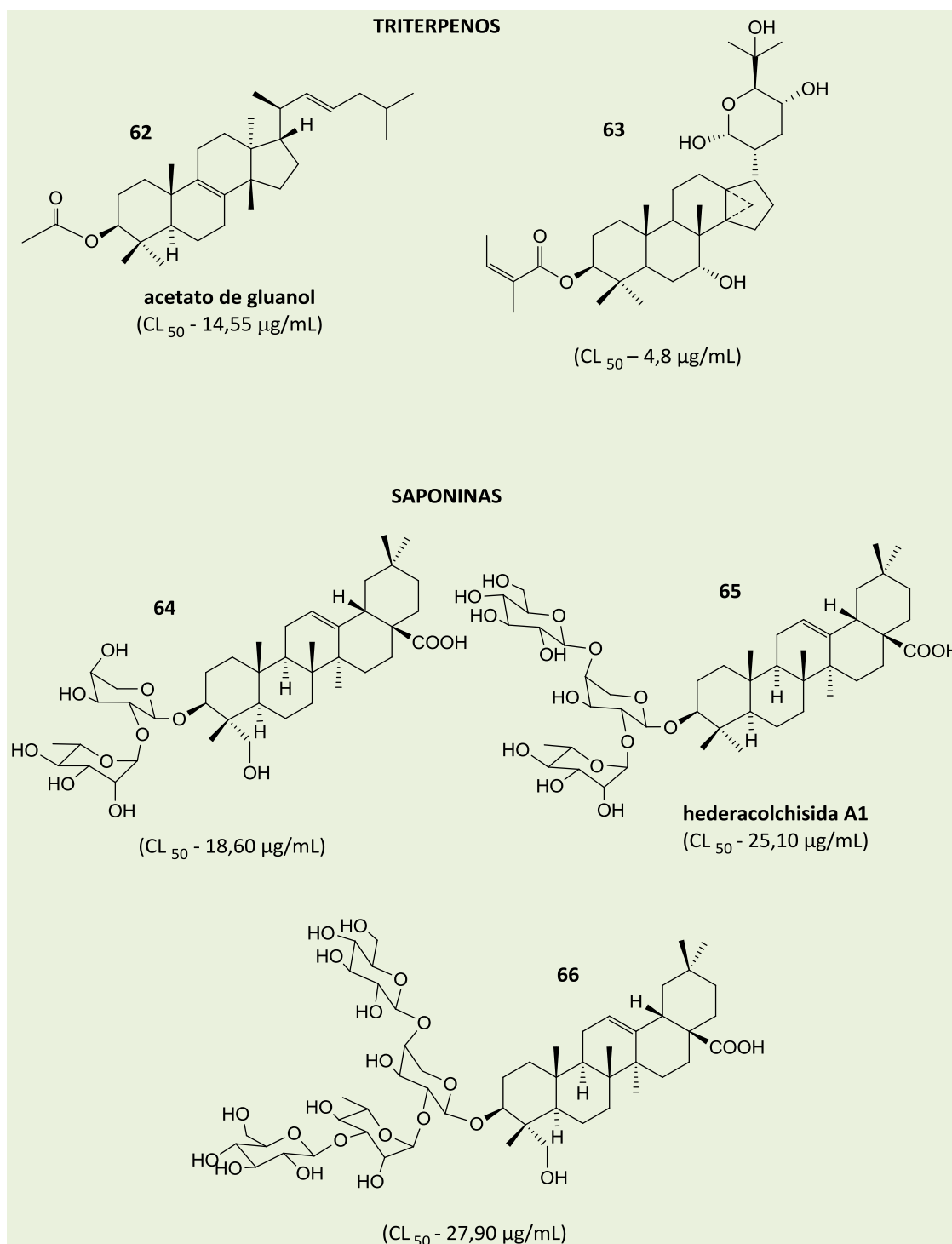


**Figura 15.** Diterpenos com atividade larvicida isolados de plantas<sup>82-86</sup>

Os triterpenos são compostos muito frequentes em plantas e com inúmeras atividades biológicas a eles atribuídas. Porém, apenas dois compostos desta classe apresentaram atividade contra larvas de *Aedes aegypti* (Figura 15), sendo o primeiro destes (62) um triterpeno com esqueleto tetracíclico.<sup>87</sup> O segundo triterpeno (63) é um protolimonoide com a cadeia lateral altamente oxidada, um anel ciclopropano adicional entre os anéis C/D (tipo glabretal) e um grupo angeloil esterificado em C-3.<sup>88</sup>

Saponinas são compostos que produzem espuma persistente em solução aquosa após agitação e que são constituídas de açúcares ligados a triterpenos ou esteroides, as

agliconas. Uma mistura de saponinas obtidas de *Quillaja saponaria* apresentou importante atividade larvicida,<sup>89</sup> enquanto três compostos desta classe, isolados de *Pentaclethra macroloba*, apresentaram atividade larvicida moderada contra *Aedes aegypti*.<sup>90</sup> As saponinas ativas (Figura 15), que têm como aglicona o ácido oleanólico (65) e o ácido oleanólico hidroxilado em C-23 (64 e 66), possuem duas (64), três (65) e quatro (66) unidades de açúcar nas suas estruturas. Outros compostos obtidos de *P. macroloba*, possuindo um número maior de unidades de açúcares e/ou ácido ursólico como aglicona, não apresentaram atividade.



**Figura 15.** Triterpenos e saponinas com atividade larvicida isolados de plantas<sup>87-90</sup>

Limonoídes são tetranortriterpenos altamente oxidados, que se originam de triterpenos tetracíclicos dos tipos tirucalol (H-20 $\alpha$ ) ou eufol (H-20 $\beta$ ) (Figura 16) através de processos oxidativos que resultam na perda de quatro carbonos da cadeia lateral em C-17. Na maior parte dos limonoídes, a

oxidação desta cadeia leva à formação de um anel furano. Outros processos oxidativos podem ocorrer no esqueleto tetracíclico dos limonoídes, tais como epoxidação de ligações duplas e rearranjos moleculares do tipo Baeyer-Villiger, por exemplo, levando à expansão e/ou clivagem de anéis.<sup>91,92</sup> Esta

classe de compostos, encontrada principalmente nas famílias Meliaceae e Rutaceae e, com menos frequência, em Cneoraceae, tem atraído a atenção de diversos pesquisadores nas áreas de Química e Biologia, devido à sua bioatividade, principalmente por suas propriedades *anti-feedant* e inseticida. Neste sentido, vale destacar o limonoide azadiractina, principal componente responsável pela ação tóxica sobre insetos do óleo das sementes da árvore de nome popular *neem* (*Azadirachta indica*, Meliaceae). Vários produtos comerciais

derivados do óleo de *neem* são amplamente utilizados como inseticida, principalmente no controle de pragas agrícolas.<sup>93,94,95</sup> Embora a literatura registre um grande número de artigos referentes à atividade inseticida dos limonoides, poucos relatam sua ação larvicida sobre *Aedes aegypti*. Dos oito limonoides descritos como possuindo esta atividade (Figura 17), dois foram obtidos de *A. indica* (Meliaceae) e os demais de três espécies de Rutaceae (*Calodendrum capense*, *Harrisonia abyssinica* e *Spathelia excelsa*).<sup>88, 96-98</sup>

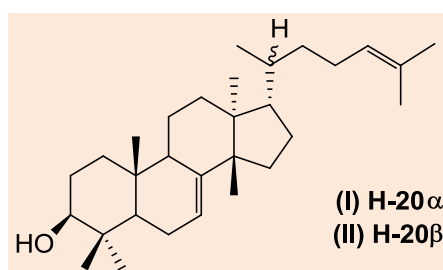


Figura 16. Triterpenos tetracíclicos tirucalol (I) e eufol (II) – precursores dos limonoides

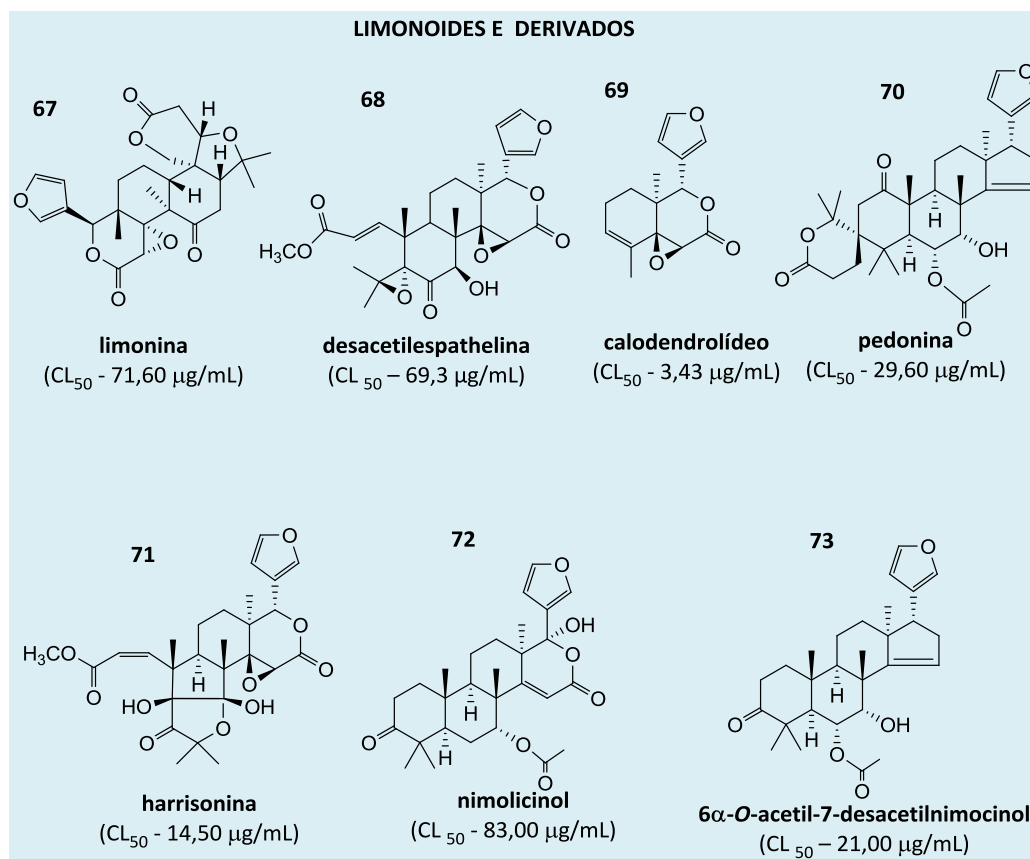
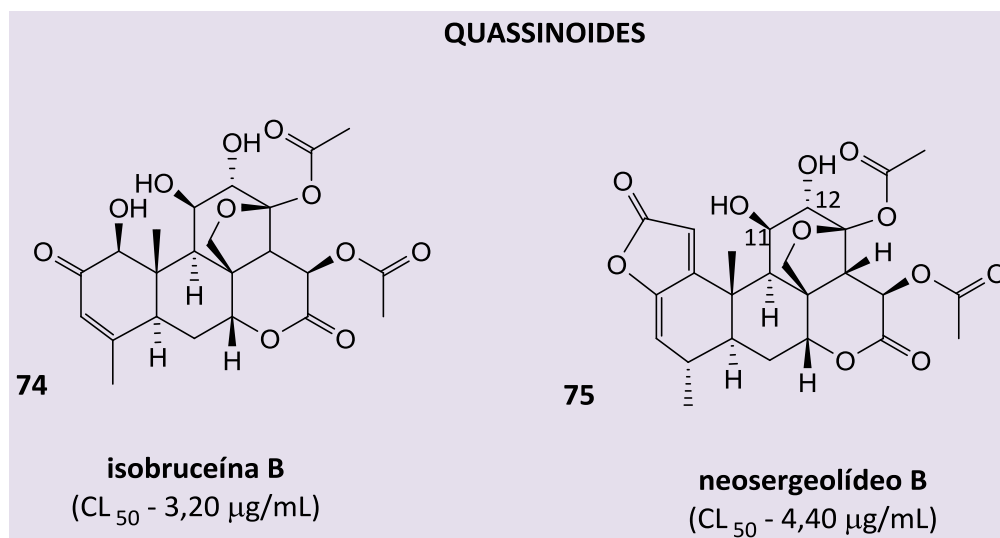


Figura 17. Limonoides com atividade larvicida isolados de plantas.<sup>88,91-98</sup>

Os quassinoides, compostos altamente oxidados que possuem na sua maioria um esqueleto de vinte átomos de carbonos, são também originados de triterpenoides dos tipos eufol e tirucalol e encontrados na família Simaroubaceae.<sup>92</sup> A literatura relata um único trabalho sobre atividade larvica contra *A. aegypti* de dois quassinoides (**74** e

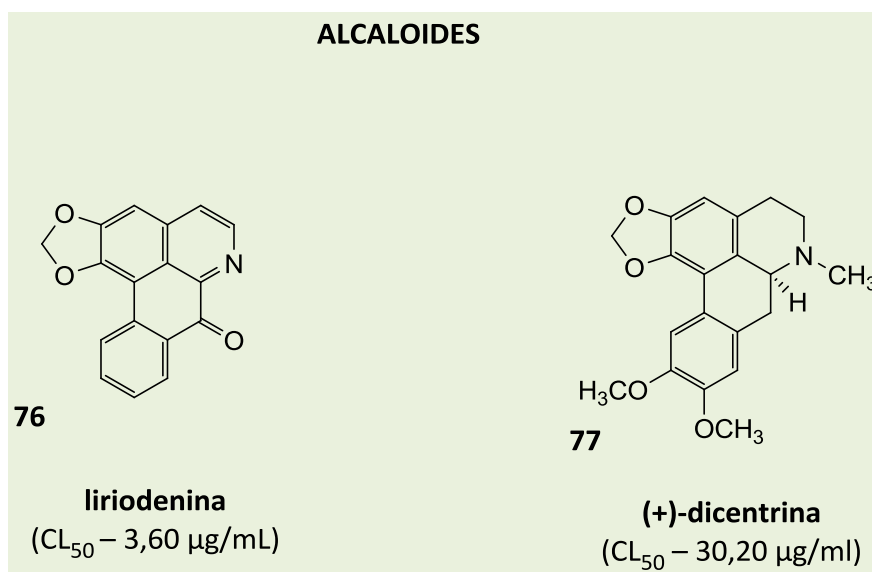
**75**) obtidos de *Picrolemma sprucei*, uma planta medicinal amazônica (Figura 18). Neste mesmo trabalho, a acetilação efetuada na posição 12 do composto **75** causou uma redução significativa na atividade larvica ( $CL_{50}$  do produto acetilado em C-12 = 75,0  $\mu\text{g/mL}$ ), enquanto o derivado semi-sintético diacetilado em C-11 e C-12 de **74** foi inativo.<sup>99</sup>



**Figura 18.** Quassinoides com atividade larvica isolados de plantas<sup>99</sup>

Embora os alcaloides pertençam a uma classe de metabólitos secundários com reconhecida importância como fonte de diversas substâncias com variadas e significativas atividades biológicas, poucos são os relatos na literatura sobre sua

atividade larvica contra *A. aegypti*. Apenas dois alcaloides aporfínicos com esqueletos dos tipos aporfínico (**77**)<sup>100</sup> e oxaporfínico (**76**)<sup>101</sup> [Figura19] são descritos como possuidores desta atividade.



**Figura 19.** Alcaloides com atividade larvica isolados de plantas<sup>100,101</sup>

**Tabela 1.** Substâncias isoladas de espécies de plantas com atividade larvica

Espécies/ plantas-família	Parte da planta utilizada	Classe das substâncias larvicidas	Substâncias larvicidas	Concentração letal (CL)	Tempo de exposição das larvas	Referências
<i>Piper nigrum</i> (Piperaceae)	Frutos	Amida	piperina <b>(1)</b>	CL <sub>50</sub> - 5,10 µg/mL	48h	52
<i>Piper nigrum</i> (Piperaceae)	Frutos	Amida	retrofractamida <b>(2)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,04 µg/mL	48h	52
<i>Piper longum</i> (Piperaceae)	Frutos	Amida	pipernonalina <b>(3)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,25 µg/mL	24h	53
<i>Piper nigrum</i> (Piperaceae)	Frutos	Amida	pipercida <b>(4)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,10 µg/mL	48h	52
<i>Piper nigrum</i> (Piperaceae)	Frutos	Amida	guineensina <b>(5)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,89 µg/mL	48h	52
<i>Piper nigrum</i> (Piperaceae)	Frutos secos	Amida	pipyahyina <b>(6)</b>	CL <sub>50</sub> - 30,00 µg/mL	24h	54
<i>Piper nigrum</i> (Piperaceae)	Frutos	Amida	pelitorina <b>(7)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,92 µg/mL	48h	52
<i>Spilanthes mauritiana</i> (Asteraceae)	Partes aéreas	Amida	N-isobutil- 2E,4E,8E,10Z- dodeca-2,4,8,10- tetraenamida <b>(8)</b>	CL <sub>100</sub> - 10,50 µg/mL	24h	51
<i>Piper nigrum</i> (Piperaceae)	Frutos secos	Amida	pipnoohina <b>(9)</b>	CL <sub>50</sub> - 35,00 µg/mL	24h	54

<i>Cryptomeria japonica</i> (Taxodiaceae)	Várias	Quinona	tectoquinona <b>(10)</b>	CL <sub>50</sub> - 3,30 µg/mL	24h	55
<i>Cassia obtusifolia</i> (Fabaceae)	Sementes	Quinona	emodina <b>(11)</b>	CL <sub>50</sub> - 1,90 µg/mL	-----	56
<i>Cordia linnaei</i> (Boraginaceae)	Raiz	Quinona	cordiaquinona E <b>(12)</b>	CL <sub>100</sub> - 12,50 µg/mL	24h	57
<i>Cordia curassavica</i> (Boraginaceae)	Raiz	Quinona	cordiaquinona A <b>(13)</b>	CL <sub>100</sub> - 12,50 µg/mL	24h	58
<i>Cordia linnaei</i> (Boraginaceae)	Raiz	Quinona	cordiaquinona G <b>(14)</b>	CL <sub>100</sub> - 25,00 µg/mL	24h	57
<i>Cordia curassavica</i> (Boraginaceae)	Raiz	Quinona	cordiaquinona B <b>(15)</b>	CL <sub>100</sub> - 25,00 µg/mL	24h	58
<i>Cordia curassavica</i> (Boraginaceae)	Raiz	Quinona	cordiaquinona J <b>(16)</b>	CL <sub>100</sub> - 25,00 µg/mL	24h	58
<i>Cordia linnaei</i> (Boraginaceae)	Raiz	Quinona	cordiaquinona F <b>(17)</b>	CL <sub>100</sub> - 50,00 µg/mL	24h	57
<i>Cordia curassavica</i> (Boraginaceae)	Raiz	Quinona	cordiaquinona K <b>(18)</b>	CL <sub>100</sub> - 12,50 µg/mL	24h	58
<i>Melicope subunifoliolata</i> (Rutaceae)	Folhas	Flavonoide	meliternatina <b>(19)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,47 µg/mL	24h	59
<i>Poncirus trifoliata</i> (Rutaceae)	Folhas	Flavonoide	poncirina <b>(20)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,10 µg/mL	24h	60
<i>Poncirus trifoliata</i> (Rutaceae)	Folhas	Flavonoide	rhoifolina <b>(21)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,08 µg/mL	24h	60
<i>Poncirus trifoliata</i> (Rutaceae)	Folhas	Flavonoide	naringina <b>(22)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,12 µg/mL	24h	60
<i>Millettia dura</i> (Fabaceae)	Sementes	Rotenoide	deguelina <b>(23)</b>	CL <sub>50</sub> - 1,60 µg/mL	24h	62
<i>Millettia dura</i> (Fabaceae)	Sementes	Rotenoide	tephrosina <b>(24)</b>	CL <sub>50</sub> - 1,40 µg/mL	24h	62
<i>Derris trifoliata</i> (Fabaceae)	Sementes	Rotenoide	tephrosina <b>(24)</b>	CL <sub>50</sub> - 1,60 µg/mL	24h	63
<i>Derris trifoliata</i> (Fabaceae)	Sementes	Rotenoide	rotenona <b>(25)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,47 µg/mL	24h	63

<i>Derris trifoliata</i> (Fabaceae)	Sementes	Cromanona	6,7-dimetóxi-4-cromanona <b>(28)</b>	CL <sub>50</sub> - 14,80 µg/mL	24h	63
<i>Eupatorium betonicaeforme</i> (Asteraceae)	Folhas e raízes	Cromanona	2,2-dimetil-6-vinilcromanona <b>(29)</b>	CL <sub>50</sub> - 12,00 µg/mL	24h	64
<i>Lonchocarpus chiricanus</i> (Fabaceae)	Casca da raiz	Estilbeno prenilado	chiricanina A <b>(30)</b>	CL <sub>100</sub> - 6,00 µg/mL	24h	65
<i>Lonchocarpus chiricanus</i> (Fabaceae)	Casca da raiz	Estilbeno prenilado	longistilina C <b>(31)</b>	CL <sub>100</sub> - 50,00 µg/mL	24h	65
<i>Lonchocarpus chiricanus</i> (Fabaceae)	Casca da raiz	Estilbeno prenilado	longistilina D <b>(32)</b>	CL <sub>100</sub> - 6,00 µg/mL	24h	65
<i>Lonchocarpus chiricanus</i> (Fabaceae)	Casca da raiz	Estilbeno prenilado	3,5-dimetóxi-estilbeno <b>(33)</b>	CL <sub>100</sub> - 3,00 µg/mL	24h	65
<i>Diplolophium huchanani</i> (Apiaceae)	Folhas	Fenilpropanoi de	elemicina <b>(34)</b> + <i>trans</i> -isoelemicina <b>(35)</b>	CL <sub>100</sub> - 100,00 µg/mL	24h	70
<i>Diplolophium buechanani</i> (Apiaceae)	Folhas	Fenilpropanoi de	miristicina <b>(36)</b>	CL <sub>100</sub> - 25,00 µg/mL	24h	70
<i>Cordia alliodora</i> (Boraginaceae)	Raiz	Fenilpropanoi de	2,4,5-trimetóxi-dihidro-cinamoato de metilamônio <b>(37)</b>	CL <sub>100</sub> - 12,50 µg/mL	24h	67
<i>Poncirus trifoliata</i> (Rutaceae)	Raiz	Cumarina	marmesina <b>(38)</b>	CL <sub>50</sub> - 0,08 µg/mL	24h	60
<i>Diplolophium buechanani</i> (Apiaceae)	Folhas	Cumarina	oxipeucedanina <b>(39)</b>	CL <sub>100</sub> - 25,00 µg/mL	24h	70
<i>Esenbeckia grandiflora</i> (Rutaceae)	Raiz	Cumarina	pimpineline <b>(40)</b> + produto dimerizado <b>(41)</b>	CL <sub>50</sub> - 45,77 µg/mL	24h	71
<i>Esenbeckia grandiflora</i> (Rutaceae)	Raiz	Cumarina	pimpineline <b>(40)</b> + swietenocumarina B <b>(42)</b>	CL <sub>50</sub> - 62,23 µg/mL	24h	71
<i>Zingiber officinale</i> (Zingiberaceae)	Rizoma	Alquilfenol	4-gingerol <b>(43)</b>	CL <sub>50</sub> - 4,25 µg/mL	24h	72
<i>Zingiber officinale</i> (Zingiberaceae)	Rizoma	Alquilfenol	(6)- desidrogingerdione <b>(44)</b>	CL <sub>50</sub> - 9,80 µg/mL	24h	72
<i>Zingiber officinale</i>	Rizoma	Alquilfenol	(6)-di- hidrogingerdione	CL <sub>50</sub> - 18,20 µg/mL	24h	72



(Zingiberaceae)		(45)				
<i>Pothomorphe peltata</i> (Piperaceae)	Frutos	Alquilfenol	4-nerolidil catecol (46)	CL <sub>50</sub> - 9,10 µg/mL	24h	73
<i>Piper fimbriulatum</i> (Piperaceae)	Folhas	Lignana	7'-epi-sesartemina (47)	CL <sub>100</sub> - 17,60 µg/mL	24h	74
<i>Piper fimbriulatum</i> (Piperaceae)	Folhas	Lignana	3,4,5'-trimetóxi-3',4'-metilenodióxi-7-9:7'9 diepoxilignana (48)	CL <sub>100</sub> - 25,00 µg/mL	24h	74
<i>Phryma leptostachya</i> var. <i>asiatica</i> (Phrymaceae)	Raiz	Lignana	acetato de leptostachiol (49)	CL <sub>50</sub> - 2,10 µg/mL	24h	75
<i>Hortonia floribunda</i> , <i>H. angustifolia</i> e <i>H. ovalifolia</i> (Monimiaceae)	Folhas	Lactona	composto 50	CL <sub>50</sub> - 0,41 µg/mL	24 e 48h	76
<i>Hortonia floribunda</i> , <i>H. angustifolia</i> e <i>H. ovalifolia</i> (Monimiaceae)	Folhas	Lactona	composto 51	CL <sub>50</sub> - 0,47 µg/mL	24 e 48h	76
<i>Chamaecyparis obtusa</i> (Cupressaceae)	Folhas	Monoterpeno	β-thujaplicina (52)	CL <sub>50</sub> - 2,91 µg/mL	24h	78
<i>Myroxylon balsamum</i> (Fabaceae)	Casca secas	Sesquiterpeno	6-E-nerolidol (53)	CL <sub>50</sub> - 17,00 µg/mL	24h	79
<i>Targionia lorbeeriana</i> (Targionaceae)	Cerne	Sesquiterpeno	desidrocostus lactona (54)	CL <sub>100</sub> - 12,50 µg/mL	24h	80
<i>Mansonia gagei</i> Drumm (Sterculiaceae)	Cerne	Sesquiterpeno	mansonona C (55)	CL <sub>100</sub> - 6,25 µg/mL	24h	81
<i>Erythroxylum passerinum</i> (Erythroxylaceae)	Folhas	Diterpeno	14-O-metil-rianodanol (56)	CL <sub>50</sub> - 82,00 µg/mL	24 a 48h	86
<i>Copaifera reticulata</i> (Caesalpinoideae)	Resina-óleo	Diterpeno	acetato do ácido alepterólico (57)	CL <sub>50</sub> - 0,80 µg/mL	24h	84

<i>Copaifera reticulata</i> (Caesalpinoideae)	Resina-óleo	Diterpeno	ácido alepterólico <b>(58)</b>	CL <sub>50</sub> - 87,30 µg/mL	24h	84
<i>Pterodon polygalaeflorus</i> (Fabaceae)	Sementes	Diterpeno	6α-hidróxi- vouacapano - 7β, 17β-lactona <b>(59)</b>	CL <sub>50</sub> - 50,08 µg /mL	24h	83
<i>Pterodon polygalaeflorus</i> (Fabaceae)	Sementes	Diterpeno	ácido 6 α,7 β-di- hidróxi-vouacapan- 17 β-oico <b>(60)</b>	CL <sub>50</sub> - 14,69 µg/mL	24h	83
<i>Pterodon polygalaeflorus</i> (Fabaceae)	Sementes	Diterpeno	6α, 7β-di-hidróxi- vouacapan-17β-oato de metila <b>(61)</b>	CL <sub>50</sub> - 21,76 µg/mL	24h	83
<i>Ficus racemosa</i> (Moraceae)	Folha e cascas	Triterpeno	acetato de gluanol <b>(62)</b>	CL <sub>50</sub> - 14,55 µg/mL	24h	87
<i>Spathelia excelsa</i> (Rutaceae)	Caule	Triterpeno	composto <b>(63)</b>	CL <sub>50</sub> - 4,80 µg/mL	24h	88
<i>Pentaclethra maculosa</i> (Fabaceae)	Sementes	Saponina	α-hederina <b>(64)</b>	CL <sub>50</sub> - 18,60 µg/mL	24h	90
<i>Pentaclethra maculosa</i> (Fabaceae)	Casca dos galhos	Saponina	hederacolchisida A1 <b>(65)</b>	CL <sub>50</sub> - 25,10 µg/mL	24h	90
<i>Pentaclethra maculosa</i> (Fabaceae)	Casca dos galhos	Saponina	composto <b>66</b>	CL <sub>50</sub> - 27,90 µg/mL	24h	90
<i>Calodendrum capense</i> (Rutaceae)	Casca da raiz	Limonoide	limonina <b>(67)</b>	CL <sub>50</sub> - 71,60 µg/mL	24h	97
<i>Helia excelsa</i> (Rutaceae)	Caule	Limonoide	desacetilSPATHELINA <b>(68)</b>	CL <sub>50</sub> - 69,90 µg/mL	24h	88
<i>Calodendrum capense</i> (Rutaceae)	Casca da raiz	Limonoide	calodendrolídeo <b>(69)</b>	CL <sub>50</sub> - 3,43 µg/mL	24h	98
<i>Harrisonia abyssinica</i> (Rutaceae)	Casca da raiz	Limonoide	pedonina <b>(70)</b>	CL <sub>50</sub> - 29,60 µg/mL	24h	98
<i>Harrisonia abyssinica</i> (Rutaceae)	Casca da raiz	Limonoide	harrisonina <b>(71)</b>	CL <sub>50</sub> - 14,50 µg/mL	24h	98
<i>Azadirachta indica</i> (Meliaceae)	Folhas frescas	Limonoide	nimocinol <b>(72)</b>	CL <sub>50</sub> - 83,00 µg/mL	24h	96
<i>Azadirachta indica</i> (Meliaceae)	Folhas frescas	Limonoide	6α-O-acetil-7- desacetilnimocinol	CL <sub>50</sub> - 21,00 µg/mL	24h	96

(73)						
<i>Picrolemma spruce</i> (Simaroubaceae)	Raiz e caule	Quassinoide	isobruceína B (74)	CL <sub>50</sub> - 3,2 µg/mL	24 e 48h	99
<i>Picrolemma spruce</i> (Simaroubaceae)	Raiz e caule	Quassinoide	neosergeolídeo B (75)	CL <sub>50</sub> - 4,4 µg/mL	24 e 48h	99
<i>Ocotea velloziana</i> (Lauraceae)	Casca do caule	Alcaloide	dicentrina (77)	CL <sub>50</sub> - 30,02 µg/mL	24h	100
<i>Rollinia leptopetala</i> (Annonaceae)	Raiz	Alcaloide	liriodenina (76)	CL <sub>50</sub> - 3,60 µg/mL	24h	101

#### 4. Considerações finais

A dengue é uma doença associada principalmente a sociedades de baixo poder aquisitivo e que assola a população da maior parte do planeta. As epidemias se sucedem, sem que medidas efetivas sejam tomadas para evitá-las. Com certeza, as medidas socioeducativas são imprescindíveis para o controle e erradicação da doença, porém, produtos para auxiliar no controle da população do principal mosquito transmissor, o *Aedes aegypti*, são necessários. Este artigo mostra que, a despeito do imenso potencial que as plantas representam como fonte de substâncias com atividade larvicida para este agente, o volume de informações ainda é muito limitado. Considerando-se a enorme diversidade da flora brasileira e com base nos resultados significativos que vêm sendo obtidos nos trabalhos que visam à busca de substâncias de origem vegetal com atividade larvicida contra *A. aegypti*, as espécies vegetais ocorrentes nos diversos biomas do Brasil tornam-se, portanto, uma fonte promissora de potenciais agentes eficientes para o controle deste vetor com baixa toxicidade ao homem e a outros organismos vivos.

#### Agradecimentos

Os autores agradecem a CAPES, ao CNPq e à FUNDECT-MS pelas bolsas concedidas e pelo apoio financeiro à pesquisa.

#### Referências Bibliográficas

- Howe, G. M.; *A world geography of human diseases*, Academic Press: New York, 1977, 302. [Link] [Link]
- Gubler, D. J. *Trends Microbiol.* **2002**, *10*, 100. [CrossRef] [PubMed]
- Teixeira, M. G.; Barreto, M. L.; Guerra, Z. Epidemiologia e medidas de prevenção da dengue. Informe Epidemiológico do SUS 1999, *8*, 5. [Link]
- Teixeira, M. G.; Costa, M. C. N.; Barreto, M. L.; Barreto, F. R. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2001**, *34*, 269. [CrossRef] [PubMed]
- Pugachev, K. V.; Guirakhoo, F.; Trent, D. W.; Monath, T. P. *Int. J. Parasitol.* **2003**, *33*, 567. [CrossRef] [PubMed]
- Sítio do World Health Organization (WHO) website 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs117/en>>. Acesso em: 11 novembro 2011.
- Sítio do Pan American Health Organization website 2011. Disponível em: <[http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=view&id=264&Itemid=363&lang=en](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=264&Itemid=363&lang=en)>. Acesso em: 11 novembro 2011.
- Sítio do Programa Regional da dengue da OPAS/OMS, PWR/COR. Disponível em:

- <<https://new.paho.org/bra/index.php>>.  
Acesso em: 21 abril 2012.
- <sup>9</sup> Collier, B. A. G.; Clements, D. E. *Curr. Opin. Immunol.* **2011**, *23*, 391. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>10</sup> Teixeira, M. G.; Barreto, M. L. *Ciênc. Saúde Coletiva* **1996**, *1*, 122.
- <sup>11</sup> Organización Panamericana de la Salud. *Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control*, Washington, DC: OPS, 1995. [Link]
- <sup>12</sup> Lefevre, A. M. C.; Lefevre, F.; Scandar, S. A. S.; Yasumaro, S.; Sampaio, S. M. P. *Rev. Bras. Epidemiol.* **2003**, *6*, 359. [CrossRef]
- <sup>13</sup> Macoris, M. L. G.; Angrighetti, M. T. M.; Glasser, C. M.; Garbeloti, V. C.; Cirino, V. C. B. *Rev. Saúde Pública* **1999**, *33*, 521. [CrossRef]
- <sup>14</sup> Nath, B. S.; Kumar, R. P. S. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **1999**, *42*, 157. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>15</sup> Soloway, S. B. *Environ. Health Perspect* **1976**, *14*, 109. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>16</sup> Corbett, J. R.; Wright, K.; Baille, A. C. *The Biochemical Mode of Action of Pesticides*, 2a. ed., Academic Press: New York, 1984, 382. [Link]
- <sup>17</sup> Rozendaal, J. A.; *Vector control methods for use by individuals and communities*, World Health Organization: Geneva, 1997. [Link] [Link]
- <sup>18</sup> Matudo, Y. K.; Lopes, J. N. C.; Casanova, I. C. *Rev. Bras. Saúde Ocup.* **1990**, *18*, 27.
- <sup>19</sup> Soares, S. S.; Carvalho, R. W.; Galhardo, M. R. C.; Galardo, A. K. R. *Parasitol. día* **1996**, *20*, 53.
- <sup>20</sup> Luna, J. E. D.; Martins, M. F.; Dos Anjos, A. F.; Kuwabara, E. F.; Navarro-Silva, M. A. *Rev. Saúde Pública* **2004**, *38*, 842. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>21</sup> Charpentier, A.; Fournier, D. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2001**, *70*, 100. [CrossRef]
- <sup>22</sup> Storm, J. E.; Rozman, K. K.; Doull, J. *Toxicology* **2000**, *150*, 1. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>23</sup> Jokanovic, M. *Toxicology* **2001**, *166*, 139. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>24</sup> Padilha, S.; Wilson, V. Z.; Bushnell, P. J. *Toxicology* **1994**, *92*, 11. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>25</sup> Karczmar, A. *Neurochem. Int.* **1998**, *32*, 401. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>26</sup> Chambers, J. E.; Carr, R. L. *Toxicology* **1995**, *105*, 291. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>27</sup> Paul, A.; Harrington, L. C.; Scott, J. G. J. *Med. Entomol.* **2006**, *43*, 55. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>28</sup> Jamal G. A.; Hansen, S.; Julu, P. O. O. *Toxicology* **2002**, *181-182*, 23. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>29</sup> Organización Mundial de La Salud. Resistência de Vetores enfermidades a los plaguicidas (15º Infome Del Comité de Expertos de la OMS en Biología de Los Vetores y Lucha antivectorial): OMS, nº 818, 1986. [Link]
- <sup>30</sup> Mellon, R. B.; Georghiou, G. P. Rotational use of insecticides in mosquito control programs. Proceedings and papers of the fifty-second annual Conference of the California and Vector Control Association **1984**, *52*, 67.
- <sup>31</sup> Fournet, F.; Sannier, C.; Monteny, N. J. *Am. Mosq. Control Assoc.* **1993**, *9*, 426. [PubMed]
- <sup>32</sup> Delécluse, A.; Pérez, V. J.; Berry, C.; Charles, J. F.; Delécluse, A.; Leroux, C. N. Em *Entomopathogenic Bacteria: From Laboratory to Field Application*; Charles, J.-F.; Delécluse, A.; Leroux, C. N., eds.; Kluwer Academic Publishers: Netherlands, 2000, cap. 2.3. [Link]
- <sup>33</sup> Polanczyk, R. A.; Garcia, M. O.; Alves, S. B. *Rev. Saúde Pública* **2003**, *37*, 813. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>34</sup> Becker, N. Em *Entomopathogenic bacteria: from laboratory to field application*; Charles, J. F.; Delécluse, A.; Leroux, C. N., eds.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht 2000, 383.
- <sup>35</sup> Regis, L.; Silva-Filha, M. H.; Nielsen-LeRoux, C.; Charles, J. F. *Trends Parasitol.* **2001**, *17*, 377. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>36</sup> Becker, N.; Zgomba, M.; Ludwig, M.; Petric, D.; Rettich, F. J. *Am. Mosq. Control. Assoc.* **1992**, *8*, 285. [PubMed]
- <sup>37</sup> Floore, T. G. J. *Am. Mosq. Control Assoc.* **2006**, *22*, 527. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>38</sup> Consoli, R.; Lourenço-de-Oliveira, R. *Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil*, Fiocruz: Rio de Janeiro, 1994. [CrossRef]
- <sup>39</sup> Casida, J. I.; Quistad, G. B. *Annu. Rev. Entomol.* **1998**, *43*, 1. [CrossRef] [PubMed]

- <sup>40</sup> Graf, J. F. *Parasitol. Today* **1993**, 9, 471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>41</sup> Cohen, E. *Pest Manag. Sci.* **2001**, 57, 946. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>42</sup> Tunaz, H.; Uygun, N.; *Turk. J. Agric. For.* **2004**, 28, 377. [[Link](#)]
- <sup>43</sup> Eisler, R. U.S. *Fish and Wildlife Service. Contaminant Hazard Reviews* 25, 1992. *Biological Report* 4 [[Link](#)]
- <sup>44</sup> Dewick, P. M.; *Medicinal Natural Products: a biosynthetic approach*, 2a. ed., John Wiley e Sons Ltd.: Chichester, 2009. [[CrossRef](#)]
- <sup>45</sup> Mann, J.; Davidson, R. S.; Hobs, J. B.; Banthorpe, D. V.; Harborne, J. B.; *Natural products: their chemistry and biological significance*. Logman Scientific e Technical: New-York 1994, 6. [[Link](#)]
- <sup>46</sup> Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; De Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R. (org.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*, Ed. Universidade/UFRGS. Ed. da UFSC: Porto Alegre/Florianópolis, 2000, 323.
- <sup>47</sup> Croteau, R.; Kutchan, T. M.; Lewis, N. G. Em *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*; Buchanan, B.; Gruissem, W.; Jones, R., eds.; American Society of Plant Physiologists: Rockville, 2000, 1250.
- <sup>48</sup> Bell, E. A.; Charlwood, B. V. *Encycl. of Plant Physiol.* Springer Verlag: Berlin 1980.
- <sup>49</sup> Braz-Filho, R. *Quím. Nova* **1994**, 17, 405. [[Link](#)]
- <sup>50</sup> Sckenkel, E. P.; Gosmann, G.; Petrovick, P. R. Em *Farmacognosia: da planta ao medicamento*, Simões, C. M. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R., eds.; Ed. Universidade/UFRGS. Ed. da UFSC: Porto Alegre/Florianópolis, 2000, cap. 15. [[Link](#)]
- <sup>51</sup> Ghosh, A.; Chowdhury, N.; Chandra, G. *Indian J. Med. Res.* **2012**, 135, 581. [[Link](#)]
- <sup>52</sup> Da Silva, J. K.; Andrade, E. H.; Kato, M. J.; Carreira, L. M.; Guimarães, E. F.; Maia, J. G. S. *Nat. Prod. Commun.* **2011**, 6, 1361. [[PubMed](#)]
- <sup>53</sup> Jondiko, I. J. O. *Phytochemistry* **1986**, 25, 2289. [[CrossRef](#)]
- <sup>54</sup> Park, I. K.; Lee, S. G.; Shin, S. C.; Park, J. D.; Ahn, Y. J. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 1866. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>55</sup> Yang, Y. C.; Lee, S. G.; Lee, H. K.; Kim, M. K.; Lee, S. H.; Lee, H. S. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 3765. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>56</sup> Siddiqui, B. S.; Gulzar, T.; Mahmood, A.; Begum, S.; Khan, B.; Afshan, F. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1349. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>57</sup> Cheng, S. S.; Huang, C.; Chen, W. J.; Kuo, Y. H.; Chang, S. T. *Bioresour. Technol.* **2008**, 99, 3617. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>58</sup> Yang, Y. C.; Lim, M. Y.; Lee, H. S. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 7629. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>59</sup> Ioset, J. R.; Marston, A.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K. *Phytochemistry* **1998**, 47, 729. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>60</sup> Ioset, J. R.; Marston, A.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K. *Phytochemistry* **2000b**, 53, 613. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>61</sup> Ho, S. H.; Wang, J.; Sim, K. Y.; Ee, G. C. L.; Imiyabir, Z.; Yap, K. F.; Shaari, K.; Goh, S. *Phytochemistry* **2003**, 62, 1121. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>62</sup> Rajkumar, S.; Jebanesan, A. *Parasitol. Res.* **2008**, 104, 19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>63</sup> Yenesew, A.; Kiplagat, J. T.; Derese, S.; Midiwo, J. O.; Kabaru, J. M.; Heydenreich, M.; Peter, M. G. *Phytochemistry* **2006**, 67, 988. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>64</sup> Yenesew, A.; Derese, S.; Midiwo, J. O.; Heydenreich, M.; Peter, M. G. *Pest Manage. Sci.* **2003**, 59, 11591. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>65</sup> Albuquerque, M. R. J. R.; Silveira, E. R.; Uchoa, D. E. A.; Lemos, T. L. G.; Souza, E. B.; Santiago G. M. P.; Pessoa, O. D. L. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 6708. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>66</sup> Ioset, J. R.; Marston, A.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 710. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>67</sup> Ioset, J.R.; Marston, A.; Gupta, M. P.; Hostettmann, K. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 424. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>68</sup> Poplawski, J.; Lozowicka, B.; Dubis, A. T.; Lachowska, B.; Winiecki, Z.; Nawrot, J. *Pest Manage. Sci.* **2000**, 56, 560. [[CrossRef](#)]
- <sup>69</sup> Riveiro, M. E.; De Kimpe, N.; Moglioni, A.; Vázquez, R.; Monczor, F.; Shayo, C.; Davio, C. *Curr Med. Chem.* **2010**, 17, 1325. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- <sup>70</sup> Marston, A.; Hostettmann, K.; Msonthi, J. *D. J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>71</sup> de Oliveira, P. E. S.; Conserva, L. M.; Brito, A. C.; Lemos, R. P. L. *Pharm. Biol.* **2005**, *43*, 53. [[CrossRef](#)]
- <sup>72</sup> Rahuman, A. A.; Gopalakrishnan, G.; Venkatesan, P.; Geetha, K.; Bagavan, A. *Phytother. Res.* **2008a**, *22*, 1035. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>73</sup> Mongelli, E.; Coussio, J.; Ciccio, G. *Phytother. Res.* **2002**, *16*, 71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>74</sup> Solis, P. N.; Olmedo, D.; Nakamura, N.; Calderon, A. I.; Hattori, M.; Gupta, M. P. *Pharm. Biol.* **2005**, *43*, 378. [[CrossRef](#)]
- <sup>75</sup> Park, I. K.; Shin, S. C.; Kim, C. S.; Lee, H. J.; Choi, W. S.; Ahn, Y. J. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 969. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>76</sup> Ratnayake, R.; Karunaratne, V.; Ratnayake, B. M.; Kumar, V.; Macleod, J. K.; Simmonds, P. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>77</sup> Renner, S. S. *Perspect. Plant Ecol.* **1998**, *1*, 61. [[CrossRef](#)]
- <sup>78</sup> Jang, Y. S.; Jeon, J. H.; Lee, H. S. *J. Am. Mosq. Control. Assoc.* **2005**, *21*, 400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>79</sup> Simas, N. K.; Lima, E. C.; Conceição, S. R.; Kuster, R. M.; Martins, O. F.; Alfredo, L.; Celso, L. S. *Quím. Nova* **2004**, *27*, 46. [[CrossRef](#)]
- <sup>80</sup> Neves, M.; Morais, R.; Gafner, S.; Stoeckli, E. H.; Hostettmann, K. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 967. [[CrossRef](#)]
- <sup>81</sup> Tiew, P.; Ioset, J. R.; Kokpol, U.; Chavasiri, W.; Hostettmann, K. *Phytother. Res.* **2003**, *17*, 190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>82</sup> Campos, A. M.; Silveira, E. R.; Braz-Filho, R. B.; Teixeira, T. C. *Phytochemistry* **1994**, *36*, 4036 [[CrossRef](#)]
- <sup>83</sup> De Omena, M. C.; Bento, E. S.; De Paula, J. E.; Sant'ana, A. E. G. *Vector Borne Zoonotic Dis.* **2006**, *6*, 216. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>84</sup> Geris, R.; da Silva, I. G.; da Silva, H. H. G.; Barison, A.; Rodrigues Filho, E.; Ferreira, A. G. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* **2008a**, *50*, 25. [[CrossRef](#)]
- <sup>85</sup> González-Coloma, A.; Terrero, D.; Perales, A.; Escoubas, P.; Fraga, B. M. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 296. [[CrossRef](#)]
- <sup>86</sup> Barreiros, M. L.; David, J. P.; David, J. M.; Xavier, L. L. M.; de Sá, M. S.; Costa, J. F. O.; Almeida, M. Z.; de Queiroz, L. P.; Sant'ana, A. E. G. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1735. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>87</sup> Rahuman, A. A.; Venkatesan, P.; Geetha, K.; Gopalakrishnan, G.; Bagavan, A.; Kamara, J. C. *Parasitol. Res.* **2008b**, *103*, 333. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>88</sup> De Freitas, A. C.; Lima, M. P.; Ferreira, A. G.; Tadei, W. P.; Pinto, A. C. S. *Quím. Nova* **2009**, *8*, 32. [[CrossRef](#)]
- <sup>89</sup> Pelah, D.; Abramovich, Z.; Markus, A.; Wiesman, Z. *J. Ethnopharmacol.* **2002**, *81*, 407. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>90</sup> Santiago, G. M. P.; Viana, F. A.; Pessoa, O. D. L.; Santos, R. P.; Pouliquen, Y. B. M.; Arriaga, A. M. C.; Andrade Neto, M.; Braz-Filho, R. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2005**, *15*, 187. [[CrossRef](#)]
- <sup>91</sup> Taylor, D. A. H. Em *The chemistry of the limonoids in Meliaceae*; Herz, W; Grisebach, H; Kirby, G. W., eds.; Springer-Verlag : New York, 1984.
- <sup>92</sup> Connolly, J. D.; Overton, K. H.; Polonsky, J. Em *Progress in Phytochemistry*; Reinhold, L., ed.; John Wiley & Sons: London 1970, 385. [[Link](#)]
- <sup>93</sup> Tan, Q. G.; Luo, X. D. *Chem. Rev* **2011**, *111*, 7437. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>94</sup> Lynn, O. M.; Song, W. G.; Shim, J. K.; Kim, J.E.; Lee, K. Y. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **2010**, *53*, 598. [[Link](#)]
- <sup>95</sup> Champagne, D. E.; Koul, O.; Isman, M. B.; Sludder, G. G. E.; Neil Towers, G. H. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 377. [[CrossRef](#)]
- <sup>96</sup> Siddiqui, B. S.; Afshan, F.; Ghiasuddin, F. S.; Naqvi, S. N. H.; Tariq, R. M. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- <sup>97</sup> Kipro, A. K.; Rajab, M. S.; Wanjala, F. M. E. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2005**, *19*, 145. [[Link](#)]
- <sup>98</sup> Kipro, A. K.; Kiprono, P. C.; Rajab, M. S.; Kosgei, M. K. *Z Naturforsch C.* **2007**, *62*, 826. [[PubMed](#)]
- <sup>99</sup> Silva, E. C. C.; Cavalcanti, B. C.; Amorim, R. C. N.; Lucena, J. F.; Quadros, D. S.; Tadei, W. P.; Montenegro, R. C.; Costa, L.; Letícia, V.;

Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Nunomura, R. C. S.; Nunomura, S. M.; Melo, M. R. S.; Andrade, N.; Valter, F.; Silva, L. F. R.; Vieira, P. P. R.; Pohlit, A. M. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2009**, *104*, 48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>100</sup> Garcez, W. S.; Garcez, F. R.; Silva, L. M. G. E.; Hamerski, L. *Bioresour. Technol.*, **2009**, *100*, 6647. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>101</sup> Feitosa, E. M. A.; Arriaga, A. M. C.; Santiago, G. M. P.; Lemos, T. L. G.; Lima, J. Q.; Malcher, G. T.; Nascimento, R. F.; Braz Filho, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 375. [[CrossRef](#)]