



PRODUTOS NATURAIS NO CONTROLE DO *Aedes aegypti*: UMA REVISÃO

ISMAEL DE ALENCAR PESSOA; KEYLA NUNES FARIAS GOMES

RESUMO

A dengue é uma doença de transmissão vetorial e tropical que representa um dos principais problemas da saúde pública no mundo. Ela tem como agente etiológico o arbovírus do gênero *Flavivírus*, pertencente à família *Flaviviridae*. Devido a deficiência e/ou ausência de imunizantes, o uso de compostos ativos derivados de produtos naturais representa uma fonte promissora de agentes farmacológicos. A literatura recente tem reportado investigações acerca da atividade antiviral de metabólitos secundários no controle da dengue. O objetivo deste estudo foi revisar substâncias provenientes de produtos naturais que apresentaram atividades antidengue em um período de cinco anos, entre 2019 e 2023. Foi realizada uma busca em base de dados científicos, tais como, Web of Science e PUBMED. Pesquisou-se no período entre 2019 a 2023, utilizando as palavras chaves “Dengue”, “secondary metabolites” e “natural products”. Dentre esses, apenas nove estavam relacionados com a finalidade desta revisão, retratando sobre a atividade antidengue de substâncias originadas de produtos naturais sobre *Ae. aegypti* em um período de cinco anos. De acordo com os trabalhos encontrados foi possível observar que a parte utilizada da planta foram folhas, flores e cascas, sendo utilizados os óleos essenciais, extratos brutos e frações. As classes mais encontradas que apresentaram atividade larvicida foram terpenos, sesquiterpenos, alcaloides e flavonoides. Foi possível concluir que dentre os compostos analisados, destacam-se a classe dos terpenos, em especial os triterpenos. Vale mencionar que estes compostos estão presentes em grande quantidade nos óleos essenciais, corroborando para a sua relação eficácia/toxicidade quando comparados com outros tipos de extratos.

Palavras-chave: Toxicidade; produtos naturais; metabólitos secundários; dengue; *Aedes aegypti*.

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença de transmissão vetorial e tropical que representa um dos principais problemas da saúde pública no mundo (COSTA *et al.*, 2019). Ela tem como agente etiológico o arbovírus do gênero *Flavivírus*, pertencente à família *Flaviviridae* (BRASIL, 2009). A transmissão ocorre através da picada de fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*. A infecção por dengue em humanos é frequentemente inaparente, sendo estabelecida globalmente em ciclos de transmissão endêmicos e epidêmicos (COSTA *et al.*, 2019).

O Brasil registrou a segunda maior taxa de mortalidade por dengue, com aproximadamente 754 mortes, em 2019. Em 2022, foram registrados cerca de 1.409.296 casos prováveis de dengue. De acordo com Ministério da Saúde do Brasil as estratégias de controle do mosquito *A. aegypti* são: inseticidas, erradicação de criadouros e campanhas de controle (BRASIL, 2022; MARTINS *et al.*, 2022). Visto a permanência da doença, é possível conter a

infecção viral por meio de diferentes métodos, em especial, através de medidas preventivas contra a incidência de vetores (WILDER-SMITH, 2020). Seu tratamento inclui os métodos utilizados no controle de doenças febris gerais, bem como outros sintomáticos semelhantes (KADIR *et al.*, 2013).

A Dengvaxia (CYD-TDV) é a primeira vacina contra a dengue licenciada para uso clínico capaz de gerar resposta imune contra sorotipos (1–4) (AGNANDJI *et al.*, 2016). Todavia, a segurança da vacina ainda é questionada, devido ao risco de aumento da gravidade da dengue em indivíduos soronegativos (ZEYAULLAH *et al.*, 2022). Assim, o Instituto Butantan em parceria com os Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH) vem desenvolvendo uma vacina promissora. Atualmente, ela encontra-se na última fase de testes clínicos (MONACO, 2018).

Devido a deficiência e/ou ausência de imunizantes, o uso de compostos ativos derivados de produtos naturais representa uma fonte promissora de agentes farmacológicos (PAULA *et al.*, 2021). A literatura recente tem reportado investigações acerca da atividade antiviral de metabólitos secundários no controle da dengue (CARVALHO *et al.*, 2023; CHARUVIL *et al.*, 2022; PAULA *et al.*, 2021).

Desta forma, o objetivo deste estudo, em um primeiro momento, foi revisar substâncias provenientes de produtos naturais que apresentaram atividades antidengue em um período de cinco anos, entre 2019 e 2023.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca em base de dados científicos, tais como, Web of Science e PUBMED. Pesquisou-se no período entre 2019 a 2023, utilizando as palavras chaves “Dengue”, “secondary metabolites” e “natural products”. O descritor utilizado na pesquisa foi AND. Foram encontrados trinta artigos. Dentre esses, apenas nove estavam relacionados com a finalidade desta revisão, retratando sobre a atividade antidengue de substâncias originadas de produtos naturais sobre *Ae. aegypti* em um período de cinco anos. A maior parte encontrada nestas bases de dados foram artigos relacionados com substâncias sintéticas e controle de outras arboviroses. Através dos artigos diretamente relacionados com a proposta desta revisão, foi possível analisar as principais famílias, espécies e partes da planta utilizadas no controle do mosquito *A. aegypti*.

Figura 1.: Organograma descritivo do processo de seleção de artigos nas bases de dados.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa resumem as principais informações levantadas a partir das publicações selecionadas para esta revisão, conforme descritos na Tabelas 1:

Tabela 1: Substâncias isoladas de produtos naturais utilizados para controle antiviral da dengue.

Espécie	Família	Parte da planta	Fonte	Composto	Classe	Referências
<i>Diospyros carbonaria</i> Benoist	Ebenaceae	Folhas	Extrato acetato de etila	Phomopsis sp. (SNB-LAP1-7-32)	Triterpenóides	(PEYRAT <i>et al.</i> , 2020)
<i>Eugenia uniflora</i> L.	Myrtaceae	Folhas	Hidrodestilação, hidrolato e Óleo essencial	epóxido de selina-1,3,7(11)-trien-8-ona	Sesquiterpenos	(SILVA, <i>et al.</i> , 2023)
<i>Táxons de Achillea</i> L.	Compositae	Flores	n-hex, ou CHCl ₃ , ou MeOH e Óleo essencial	Variedade de terpenóides	Terpenos	(DEMIR <i>et al.</i> , 2023)
<i>Manihot glaziovii</i>	Euphorbiaceae	Casca	Extrato metanólico	Saponina, linamarina e cianetos de hidrogênio	Triterpenos glicosídeos e derivados	(SAYONO, 2019)

Fonte: Autor (2023)

Silvério e colaboradores (2020) revisaram a presença de estudos na literatura acerca das espécies vegetais e seus metabólitos secundários, visando descrever limitações e expectativas de suas propriedades larvicidas. Destaca-se, devido ao alto índice de toxicidade contra o mosquito *Ae. aegypti*, os óleos essenciais (OE) extraídos de *Acantholippia seriphoides* (A. Gray) Moldenke (Verbenaceae) e *Aloysia citriodora* Palau (Verbenaceae); *Baccharis spartioides* (Hook. & Arn.) Remy (Asteraceae) e *Tagetes minuta* L. (Asteraceae), e *Minthostachys mollis* Griseb e *Rosmarinus officinalis*. Percebe-se, portanto, que a diversidade de metabólitos secundários presentes nos OEs permite uma ampla gama de aplicações.

Nesse sentido, LUNA *et al.*, 2019 avaliaram o potencial dos OEs, suas frações e constituintes químicos no controle de doenças negligenciadas, como por exemplo a dengue. Neste, destacam-se OEs de hidrocarbonetos monoterpênicos, especialmente 3-careno, γ-terpineno e limoneno para o controle de adultos e larvas de *Ae. aegypti*.

Souza e colaboradores (2019) analisaram compostos de plantas com atividade larvicida descritos em 37 publicações de 2013 a 2018. Neste, 86 compostos apresentaram alguma atividade larvicida distribuídos em uma grande variedade de classe metabólicas. Além disso, foi possível identificar que a maioria dos metabólitos larvicidas identificados pertencem à classe dos alcalóides. Esses compostos podem induzir movimentos involuntários, paralisia, convulsão e morte, devido sua ação no sistema nervoso dos mosquitos (ARRIAGA *et al.*, 2014).

CARVALHO *et al.*, 2023 revisaram o potencial das plantas da caatinga no controle antiviral da dengue. As espécies pertencentes às famílias Abarema, Croton, Myracrodruon, Lippia e Syagrus apresentaram maior potencial inseticida. Vale ressaltar que, as espécies vegetais provenientes da caatinga apresentam maior resistência em ambientes com intenso estresse causado por fatores abióticos, favorecendo a sua síntese.

Peyrat e colaboradores (2020) investigaram e avaliaram o potencial antidengue de *Phomopsis sp.* (SNB-LAP1-7-32). O extrato foi analisado por meio de cromatografia flash, cromatografia em camada fina (TLC), cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) e análise de RMN H. Frações e compostos puros de *Phomopsis sp.* foram diluídos em DMSO 100% a 1 mg/mL e testados em uma polimerase de RNA dependente de DENV (DENV RdRp). Foi possível constatar que cinco compostos exibiram inibição significativa da polimerase da

dengue com valores de IC50 na faixa de 10 a 20 μ M.

Silva e colaboradores (2023) avaliaram a atividade de dissuasão de diferentes extratos das folhas *Eugenia uniflora*. Foram isolados os seguintes compostos selina-1,3,7(11)-trien-8-ona e selina-1,3,7(11)-trien-8-ona epóxido a partir do OE. Estes apresentaram alta atividade de dissuasão da oviposição contra *Ae. aegypti*.

DEMIR *et al.*, 2023 investigaram a presença de agentes repelentes em extratos de n-hexano, clorofórmio e metanol obtidos de 13 espécies de *Achillea* L. Os seus achados corroboram para a utilização de variedades de *Achillea* como uma importante fonte de produtos naturais repelentes de insetos biodegradáveis e não tóxicos.

Montenegro-Landívar e colaboradores (2021) revisaram a atividade antiviral dos polifenóis, como flavonoides, e seus mecanismos de ação contra diferentes vírus, em especial o da dengue. A utilização de polifenóis, que possuem propriedades antivirais e antioxidantes, pode ser uma opção viável para evitar o surgimento de infecções ou o desenvolvimento de doenças virais.

SAYONO *et al.*, 2019 avaliaram a dosagem efetiva do extrato metanólico da casca da maniçoba (*Manihot glaziovii*) contra larvas de terceiro instar de *Ae. aegypti*. A análise das concentrações letais foi determinada a partir da taxa de mortalidade de larvas de *Ae. aegypti* após a exposição ao extrato da casca de *Manihot glaziovii*. As concentrações efetivas (CL50 e CL90) do extrato metanólico da casca de *Manihot glaziovii* contra larvas de *Ae. aegypti* foram obtidas em 2.104 e 3.446 ppm. Esta apresenta uma alternativa ecologicamente correta para a produção de larvicidas, visto que possui potencial larvicida aliado com baixa concentração efetiva.

Os resultados químicos e biológicos apresentados e discutidos nesta seção demonstram que extratos e compostos obtidos de diferentes partes da planta são uma opção promissora para o desenvolvimento de um inibidor viral, inseticida, larvicida e repelente natural eficaz e potencialmente mais ecológico para o controle do *Ae. aegypti*. Destaca-se a presença de estudos envolvendo OEs no controle vetorial de arboviroses, devido às suas importantes atividades inseticidas e possível segurança toxicológica, mitigando impactos ambientais.

4 CONCLUSÃO

Foi possível concluir que dentre os compostos analisados, destacam-se a classe dos terpenos, em especial os triterpenos. Vale mencionar que estes compostos estão presentes em grande quantidade nos óleos essenciais, corroborando para a sua relação eficácia/toxicidade quando comparados com outros tipos de extratos. No entanto, a solubilidade desses compostos em água e a duração do efeito larvicida representam entraves a serem superados, visto que uma de suas principais características é sua solubilidade em solventes orgânicos apolares.

REFERÊNCIAS

KADIR, A. B. D.; Siti L.; YAAKOB, H.; MOHAMED Z., Razauden. Potential anti-dengue medicinal plants: a review. *Journal of natural medicines*, v. 67, p. 677-689, 2013

AGNANDJI, S. et al. Malaria vaccine: WHO position paper–January 2016. *N Engl J Med*, v. 365, n. 20, p. 1863-1875, 2011.

ARRIAGA, A. M. C et al. Tephrosia purpurea: a source of larvicidal compounds against *Aedes aegypti*. *Chemistry of Natural Compounds*, v. 50, p. 1125-1127, 2014.

BHATT, Samir et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*, v. 496, n. 7446, p.

504-507, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília; Ministério da Saúde; 7 ed. 2009.

Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/denguebbr.def>. Acesso em: 25 de maio de 2023.

CARVALHO, K.S.; CRUZ, R. Carlos D.; SOUZA, I. A. Plant species from Brazilian Caatinga: a control alternative for *Aedes aegypti*. Journal of Asia-Pacific Entomology, p. 102051, 2023

CHARUVIL, K. B. et al. Screening for Anti-Dengue Leads from *Euphorbia hirta* L. through In Silico Methods. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 84, n. 4, p. 950-958, 2022.

COSTA, E. et al. Desafios da prevenção e controle da dengue na fronteira Brasil/Bolívia: representações sociais de gestores e profissionais da saúde. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 28, p. 280 a 415, 2019.

DEMIR, Serdar et al. Evaluation of the Repellent Activity of 13 *Achillea* L. Species from Türkiye Against the Virus Vector *Aedes aegypti* (L.) Mosquitoes. KAFKAS ÜNİVERSİTESİ VETERİNER FAKÜLTESİ DERGİSİ, v. 29, n. 1, 2023.

LUNA, E. Coutinho et al. Active essential oils and their components in use against neglected diseases and arboviruses. Oxidative medicine and cellular longevity, 2019.

Martins S. M. A, Cavalcante K. S. B, Teles R. M., Brandão C. M., Godinho A. S., Silva L. K., Holanda C. A., R. C. Q. Chemical profiling of *Dizygostemon riparius* (Plantaginaceae) plant extracts and its application against larvae of *Aedes aegypti* L. (diptera: culicidae). Acta Trop. 2023 Jan; 237: 106706. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106706. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36191628.

MONACO, L. M. Soros e vacinas do Butantan. 2018.

MONTENEGRO-LANDÍVAR, M. F. et al. Polyphenols and their potential role to fight viral diseases: An overview. Science of the Total Environment, v. 801, p. 149719, 2021.

PAULA, A. R. et al. *Metarhizium anisopliae* blastospores are highly virulent to adult *Aedes aegypti*, an important arbovirus vector. Parasites & Vectors, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2021.

PEYRAT, Laure-Anne et al. Carboxylic acids from an endophytic *Phomopsis* sp. as Dengue virus polymerase inhibitors. Journal of Natural Products, v. 83, n. 8, p. 2330-2336, 2020.

SAYONO, S.; SAFIRA, F. A.; ANWAR, R. In-vitro study on the larvicidal activity of *Manihot glaziovii* peel extract against *Aedes aegypti* larvae. Annals of Parasitology, v. 65, n. 4, 2019.

SILVA, A. C. et al. Oviposition deterrent activity of hydrolate, aqueous extract and major constituents of essential oil from the leaves of *Eugenia uniflora* (Myrtaceae) for the control of

Aedes aegypti. Industrial Crops and Products, v. 198, p. 116710, 2023.

SILVÉRIO, M. R. S. et al. Plant natural products for the control of *Aedes aegypti*: The main vector of important arboviruses. *Molecules*, v. 25, n. 15, p. 3484, 2020.

SOUZA WUILLDA, A. C. J.; CAMPOS MARTINS, R. C.; COSTA, F. N. Larvicidal activity of secondary plant metabolites in *Aedes aegypti* control: An overview of the previous 6 years. *Natural Product Communications*, v. 14, n. 7, p. 1934, 2019.

WILDER-SMITH, Annelies. Dengue vaccine development: status and future. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, v. 63, n. 1, p. 40, 2020.

ZEYAULLAH, M. d. et al. Preparedness for the Dengue Epidemic: Vaccine as a Viable Approach. *Vaccines*, v. 10, n. 11, p. 1940, 2022.