



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Atividade larvícida do extrato etanólico das folhas frescas de *Croton cordiifolius* sobre *Aedes aegypti* e análise toxicológica em *Mus musculus*

MARCILENE SOUZA DA SILVA

RECIFE

2024

MARCILENE SOUZA DA SILVA

**Atividade larvícida do extrato etanólico das folhas frescas de
Croton cordiifolius Baill. sobre *Aedes aegypti* e análise
toxicológica em *Mus musculus***

Orientador: Prof. Dra. Ivone Antônia de Souza

Co-orientadora: Prof. Dr. Romulo Carlos Dantas da Cruz

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Silva, Marcilene Souza da.

Atividade larvicida do extrato etanólico das folhas frescas de *Croton cordiifolius* sobre *Aedes aegypti* e análise toxicológica em *Mus musculus* / Marcilene Souza da Silva. - Recife, 2024.

67f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2024.

Orientação: Ivone Antônia de Souza.

Coorientação: Romulo Carlos Dantas da Cruz.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Inseticida natural; 2. Controle vetorial; 3. Toxicidade em mamíferos. I. Souza, Ivone Antônia de. II. Cruz, Romulo Carlos Dantas da. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

MARCILENE SOUZA DA SILVA

**Atividade larvicida do extrato etanólico das folhas frescas de
Croton cordiifolius Baill. sobre *Aedes aegypti* e análise
toxicológica em *Mus musculus***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, área de concentração: obtenção e avaliação de produtos naturais e bioativos, do Centro de Ciências da Saúde, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovado em: 26 de Março de 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Elba Lúcia Cavalcanti Amorim
(Departamento de Farmácia– UFPE)

Prof^a. Dr^a. Mariza Severina de Lima Silva
(Departamento de Antibióticos – UFPE)

Prof^a. Dr^a. Karine da Silva Carvalho
(Instituto Federal– UFPB)

Prof^a. Dr^a. Beate Saegesser Santos
(Departamento de Farmácia – UFPE)

Prof. Dr. João Bosco da Silva Junior
Departamento de Antibióticos – UFPE

Dedico este trabalho a Deus, devo a Ele tudo o que sou. Agradeço aos meus pais pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis da minha trajetória acadêmica. Este trabalho é dedicado a eles.

AGRADECIMENTOS

À minha família, minha mãe, Jocilene Maria, meu pai Marcilio Deca e meus irmãos, Marcileide Souza e Gean Lucas, e ao meu esposo pelo apoio e compreensão em todos os momentos, e me incentivar nos momentos de insegurança e incerteza.

À minha orientadora, Ivone Antonia de Souza, por todo o incentivo, dedicação, amizade e apoio no desenvolvimento deste trabalho e no meu amadurecimento profissional e pessoal. Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.

Ao meu co-orientador, Rômulo Carlos Dantas da Cruz, pelo respaldo científico e pessoal. A todos os meus colegas de laboratório, Marcela Albuquerque, Marília Gabriela, Lidianne Quérolin, Alex Michel Silva Araújo e Suelen Cristina, pela compreensão, tolerância, amizade e significativa contribuição nas atividades de pesquisa.

À minha amiga Emanuelle Maria pela amizade e por me acompanhar e ajudar no início dessa jornada, pelos conhecimentos compartilhados e momentos de descontração compartilhados.

A todos que de alguma forma contribuíram para este trabalho ou para minha formação pessoal e profissional.

RESUMO

As plantas são compostas de substâncias bioativas que permitem a defesa contra insetos, dessa forma, se tornam importantes para produção de inseticidas naturais, os quais podem atuar no controle de mosquitos vetores de doenças, a exemplo de *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762. No entanto, para estabelecer uma segurança na utilização de extratos botânicos, para formulação de inseticidas naturais, é necessário realizar estudos toxicológicos agudos utilizando a matéria-prima. Assim, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar a atividade inseticida do extrato etanólico bruto das folhas *Croton cordiifolius* sobre larvas de *Aedes aegypti* e toxicidade aguda em camundongos *Mus musculus* Linnaeus, 1758. O ensaio larvicida foi realizado de acordo com metodologia preconizada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2005). Para a realização desses ensaios foram utilizadas 20 larvas de terceiro instar por repetição, as quais foram expostas a diferentes concentrações do extrato (14; 10; 7; 3,5; 1,35; e 0,87 mg mL⁻¹). A toxicidade aguda seguiu o protocolo proposto pela OECD (2001), iniciando com a dose de 2000 mg mL⁻¹ e administrada por via oral nos camundongos. O extrato etanólico de *C. cordiifolius* demonstrou atividade inseticida, causando 85% e 100% de mortalidade larval nas concentrações de 10 e 14 mg mL⁻¹ respectivamente, após 48 horas de exposição. A toxicidade aguda teve uma DL50 estimada de ≥ 5000 mg kg⁻¹, que foi classificada como categoria 5 (baixa de toxicidade). A partir dos conhecimentos gerados pode-se constatar o potencial larvicida e uma baixa toxicidade em mamíferos quando expostos ao extrato etanólico *C. cordiifolius*, demonstrando uma possível indicação de forma segura do uso do extrato vegetal para formulação de inseticidas naturais.

Palavras-chave: Inseticida natural, Controle vetorial, Dengue, Toxicidade em mamíferos.

ABSTRACT

Plants are made up of bioactive substances that allow them to defend themselves against insects, making them important for the production of natural insecticides, which can act to control mosquito vectors of disease, such as *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762. However, in order to establish the safety of using botanical extracts to formulate natural insecticides, it is necessary to carry out acute toxicological studies using the raw material. Thus, the aim of this research will be to evaluate the insecticidal activity of the crude ethanolic extract of *Croton cordiifolius* leaves on *Aedes aegypti*, larvae and acute toxicity in *Mus musculus* Linnaeus, 1758 mice. The larvicidal test was carried out according to the methodology recommended by the World Health Organization (WHO, 2005). These tests used 20 third instar larvae per repetition, which were exposed to different concentrations of the extract (14; 10; 7; 3.5; 1.35; and 0.87 mg mL⁻¹). Acute toxicity followed the protocol proposed by the OECD (2001), starting at a dose of 2000 mg mL⁻¹ and administered orally to mice. The ethanolic extract of *C. cordiifolius* showed insecticidal activity, causing 85% and 100% larval mortality at concentrations of 10 and 14 mg mL⁻¹ respectively, after 48 hours of exposure. Acute toxicity had an estimated LD₅₀ of ≥ 5000 mg kg⁻¹, which was classified as category 5 (low toxicity). Based on the knowledge generated, the larvicidal potential and low toxicity in mammals when exposed to the *C. cordiifolius* ethanolic extract can be seen, demonstrating a possible safe indication for the use of the plant extract in the formulation of natural insecticides.

Keywords: Natural insecticide, Vector control, Dengue, Mammalian toxicity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ensaio larvicida do extrato etanólico bruto das folhas frescas de *C. cordiifolius*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Compostos químicos sintetizados por espécies do gênero *Croton*.

Tabela 2 - Percentual de mortalidade das larvas de *Aedes aegypti*, expostas às diferentes concentrações extrato etanólico das folhas de *Croton cordiifolius*.

Tabela 3 - Concentrações letais 50 e 90 do extrato etanólico das folhas de *Croton cordiifolius* em larvas de *Aedes aegypti*, após 48 horas de exposição.

Tabela 4 - Sinais clínicos e taxa de mortalidade em camundongos *Mus musculus* após uma hora de administração por via oral na concentração de 2000 mg kg⁻¹ do extrato etanólico de *Croton cordiifolius*.

Tabela 5 - Avaliação do consumo de água, ração e ponderal dos camundongos dos grupos controle e tratados por via oral com extrato etanólico de folhas de *Croton cordiifolius* 2000 mg kg⁻¹ e observados por 14 dias.

Tabela 6 - Peso dos órgãos (gramas ± desvio padrão) dos animais tratados com extrato etanólico de por via oral.

Tabela 7 - Valores médios da dosagem sérica (média ± desvio padrão) de AST, ALT, ureia, creatinina, camundongos tratados com extrato por via oral na dose 2000 mg kg⁻¹ e no grupo controle água e Tween 80.

Tabela 8. Parâmetros hematológicos dos animais do grupo controle e dos grupos que receberam o extrato por via oral.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato aminotransferase

°C - Graus Célsius

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

CHCM - Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média

CHIKV - chikungunya virus

cm - Centímetro

CL₅₀ - Concentração letal 50%

CL₉₀ - Concentração letal 90%

DEN - Dengue

FA - Febre Amarela

FDH - Febre dengue hemorrágica

g - Grama

HCM - Hemoglobina Corpuscular Média

Ht - Hematócrito

mg - Miligramas

mL - Mililitros

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

rpm - Rotações por minuto

SNA - Sistema Nervoso Autônomo

SNC - Sistema Nervoso Central

(v/v) - volume/volume

VCM - Volume Corpuscular Médio

ZIKV - Zika vírus

SUMÁRIO

1. Introdução.....	13
2. Objetivos....	15
2.1 Geral.....	15
2.1 Específicos.....	15
3. Referencial Teórico....	16
3.1 <i>Aedes aegypti</i> (Taxonomia e Morfologia).....	16
3.2 Ciclo de vida e transmissão de vírus.....	18
3.3 Importância epidemiológica e doenças relacionadas ao vetor.....	21
3.4 Diferentes formas de controle do vetor.....	27
3.5 Família <i>Euphorbiaceae</i>	29
3.6 <i>Croton cordiifolius</i> Baill.....	30
Apêndice – ARTIGO PUBLICADO....	31
5 Conclusão....	57
6 Referências....	58
7 Anexos....	66

1 INTRODUÇÃO

O *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762 possui um conjunto de características que permitem que esta espécie seja um vetor de arbovírus extremamente eficiente pois , originário da África, apresenta comportamento sinantrópico o que tem facilitado sua proliferação e, dessa forma, há um aumento na diversidade de vírus transmitidos por esse vetor, além de exibir considerável antropofilia (Cosme *et al.*, 2020; Germano, 2019).

A importância médica desta espécie está na sua capacidade vetorial de transmitir quatro sorotipos do vírus da dengue (Brasil, 2010), assim descritos: DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4, todos membros da família Flaviviridae, que podem inclusive evoluir para manifestações mais graves da doença (Guzmán; Kouri, 2001). Além de transmitir o vírus da dengue, o *Aedes aegypti* também é responsável pela transmissão dos vírus que causam, febre amarela urbana, chikungunya e zika (Achee *et al.*, 2019).

As infecções causadas por chikungunya podem ainda evoluir para a síndrome de Guillain-Barré e a infecção causada por Zika que é transmitida verticalmente das mães para os neonatos causa a síndrome congênita deste vírus, a exemplo da microcefalia. Segundo o boletim epidemiológico entre os anos de 2015 e a SE no 31 de 2023 foram notificados ao Ministério da Saúde 21.779 casos suspeitos de e síndrome congênita associada à infecção pelo vírus Zika, dos quais 3.753 (17,2%) foram confirmados para alguma infecção congênita. Do total de casos confirmados, 1.858 (49,5%) foram classificados como casos de zika (Achee *et al.*, 2019; Boletim Epidemiológico, 2023).

Vale ressaltar, que segundo a Organização Mundial da Saúde em 2022, 2.811.433 casos de dengue foram notificados, consistindo o maior número de casos na região das Américas, sendo esse o terceiro ano com o maior número de casos na série histórica, ficando atrás apenas dos anos 2016 e 2019 (OMS 2023). Contudo no ano de 2024 ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou a vacina QDENGAR[®] (TAK-003 – Takeda Pharma), para imunizar indivíduos de 4 A 60 anos, baseada no sorotipo DENV-2 vivo atenuado (Brasil, 2024).

Assim, diante da problematização, o combate vetorial nos próximos anos poderá ser intensificado, exigindo ainda mais a utilização de inseticidas químicos sintéticos, porém, estes selecionam populações de mosquitos resistentes, além de agredirem o ambiente e a organismos não-alvos, incluindo os mamíferos. Alicerçados a partir dessa informação os estudos de inseticidas naturais é primordial para combater a resistência e reduzir as consequências negativas sobre o meio ambiente (Achee *et al.*, 2019; Thompson *et al.*, 2020).

Estudos etnofarmacológicos têm registrado o uso do gênero *Croton*, o qual tem demonstrado resultados promissores como inseticidas botânicos. Por exemplo, *Croton heliotropiifolius* (Cavalcanti *et al.*, 2020), *Croton bonplandianum* (Lakshmi *et al.*, 2021), *Croton tetradenius* (Sousa 2021), *Croton linearis* (Amado *et al.*, 2020), com óleo *Croton rhamnifolioides* em alginato a 1% possuem atividade larvicida contra o *Aedes aegypti* (Sales *et al.*, 2021). *Croton cordiifolius* Baill. (Euphorbiaceae) é conhecida popularmente como “quebra-faca” é um arbusto que pode ser encontrado na Mata Atlântica, pela sua facilidade de aquisição, diversidade de compostos bioativos, o qual, influencia diretamente na produção em massa do vegetal (Santos *et al.*, 2015).

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral:

Avaliação da ação toxicológica do extrato etanólico bruto das folhas de *Croton cordiifolius* Baill. sobre *Aedes aegypti* e *Mus musculus*.

2.2 Objetivos Específicos:

- Obter o extrato etanólico bruto das folhas frescas de *C. cordiifolius*;
- Avaliar a atividade larvicida de extrato etanólico sobre *Aedes aegypti*;
- Determinar a Dose Letal média (DL₅₀) do extrato etanólico em *M. musculus* e avaliar os sinais clínicos relacionados ao Sistema Nervoso Central e Autônomo manifestados pelos animais;
- Avaliar os parâmetros hematológicos e bioquímicos dos camundongos administrados com o extrato etanólico;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), (Linnaeus, 1762): Taxonomia e Morfologia

Aedes aegypti Linnaeus 1762 são invertebrados da ordem Diptera, que pertencente a família Culicidae e subfamília Culicinae, nela temos o gênero *Aedes* e a espécie *Aedes aegypti*, que abrange mosquitos de corpo alongado é dividido em três tagmas: cabeça, tórax e abdômen, o gênero *Aedes*, que contém os principais vetores biológicos de arboviroses em humanos (Consoli e Oliveira, 1994, Carpenter 2005, Fontenille & Powell, 2020).

A cabeça do inseto adulto possui um formato arredondado, e nela, encontram-se um par de antenas, um par de olhos e uma probóscide longa e flexível. Em suas antenas detém células olfativas e quimiorreceptores, os quais são essenciais para a percepção e identificação de odores, no que constitui um sistema sensorial espacial do mosquito (Lorenz *et al.* 2018; Forattini, 2002).

O aspecto da porção flagelar das antenas nos machos, os pêlos nos segmentos são mais abundantes e longos do que nas fêmeas, além de se encontrarem incorporados frequentemente na porção subapical nos machos e basal nas fêmeas. Consequentemente, as antenas das fêmeas são nominadas pilosas e a dos machos plumosas. Esses flagelos também são usados para identificar as oscilações dos batimentos das asas dos insetos fêmeas, intensificando o seu sucesso reprodutivo (Lorenz *et al.* 2018; Consoli e Oliveira, 1994).

A visão desses culicídeos os auxilia no pouso, na cópula, por busca de criadouro e na busca de alimentos. subsequentemente aos olhos está a probóscide. Os machos da espécie vão apresentar aparelho bucal do tipo sugador e nas fêmeas do tipo picador-sugador, e é utilizada para perfuração e condução alimentar, elas possuem glândulas salivares que secretam substâncias anticoagulantes e anestésicas no ato da hematofagia (Consoli e Oliveira, 1994).

O tórax do mosquito é formado por: protórax e o metatórax que são mingudadamente desenvolvidos, e mesotórax onde situa-se três pares de

pernas compostas de coxa, trocanter, fêmur, tíbia e cinco tarsômeros, dois espiráculos e dois pares de asas, sendo um com asas membranosas e funcionais e o outro par com asas modificadas. É possível observar um padrão de escamas brancas em forma de lira na parte dorsal do tórax, este padrão é algo que caracteriza essa espécie (Consoli e Oliveira, 1994; Lorenz *et al.* 2018).

Sua área abdominal e a última parte que compõe seu corpo, mostra-se alongada e composta de oito segmentos aparentes, nele situa-se o aparelho digestivo e dois estão orifícios, reduzidos e modificados em ânus e genitália externa. A dimórfica sexual também pode ser observada na fase de pupa, contudo a sua designação é mais facilmente realizada na fase adulta do inseto (Consoli e Oliveira, 1994; Rueda, 2008; Almeida, 2011).

Após o período de cópula, as fêmeas podem depositar os ovos que possuem formato elípticos ou ovais isoladamente ou em conjuntos, eles apresentam aparência esbranquiçados no momento da oviposição, assumindo coloração preto brilhante depois de alguns minutos. A organização externa da casca do ovo é denominada de córion, que tem uma função protetora, minimizando a perda da água e realizando as trocas gasosas (Mundim-Pombo *et al.* 2021; Suman *et al.* 2011; Consoli e Oliveira, 1994)

Com a eclosão dos ovos as larvas liberadas em meio aquáticos, terão aspecto vermiforme segmentadas em cabeça e tórax que são mais esférica, e em abdome que tem aparência semicilíndrica e está fracionada em nove porções, sua coloração varia conforme o crescimento e mudança de estágios larvais. na sua cabeça possui um par de antenas, olhos, e aparelho bucal do atributo mastigador-raspador diferentemente de sua fase adulta (Consoli e Oliveira, 1994)

Inicialmente a mandíbula e maxila das larvas estão em processo de evolução, contudo a larva é dotada de um dente constituído de quitina, que facilita no processo de eclosão, posteriormente com seu desenvolvimento elas apresentaram dentes e cerdas fortes, úteis à trituração dos alimentos. Cerdas em variadas quantidades podem ser observadas no tórax e segmentos do abdome das larvas, e em sua última porção onde termina o tubo digestor

encontra-se o lobulo anal e o sifão respiratório (Harbach e Peyton, 1993; Consoli e Oliveira, 1994).

A metamorfose do mosquito adulto ocorre em sua última fase aquática de pupa, seu corpo tem um formato de vírgula em que sua primeira porção e o cefalotórax e a segunda parte abdome no final desse segmento há um díade de pás que ajudam a pupa na locomoção conferida a ela boa motilidade. Nesta fase a pupa não necessita de alimentação, e assim como nas larvas, as pupas têm inicialmente coloração mais clara, que vai escurecendo conforme a proximidade da emergência do mosquito (Consoli e Oliveira, 1994).

3.2 Ciclo de vida e transmissão de vírus

O ciclo de transmissão tem início através do repasto sanguíneo quando a Fêmea do *Aedes aegypti*, que ao sugar o sangue do indivíduo infectado, adquire o vírus e propicia sua disseminação, na natureza, eles utilizam como fonte de alimento seiva e néctar vegetal, que tem em sua composição majoritariamente açúcares. Este evento dá início ao processo holometábolo deste inseto, que por sua vez possui duas etapas: a aquática (ovos, larvas e pupas) e a terrestre (inseto adulto) (Powell 2016, Jansen *et al.* 2016; Carvalho, Moreira, 2017).

Após a imersão o acasalamento desta espécie acontece de forma estenógamasdos, onde mosquitos adulto copulam durante o voo ou pousados, posteriormente a este ato acontecerá a ingestão de sangue, o repasto sanguíneo realizado pelas fêmeas é de suma importância para que haja a maturação dos ovos, que serão encaminhados pelo oviduto, ocorrendo a postura isolada dos ovos férteis no ambiente (Consoli e Oliveira, 1994; Carvalho, Moreira, 2017).

Finalizado o processo de maturação usando nutrientes advindo da digestão do sangue, a depender da quantidade de sangue ingerido as fêmeas podem por em média, 100 a 200 ovos por ciclo de oviposição. Aparelhada na interface entre o embrião e o ovo existe uma cutícula serosa, ela confere resistência a dessecação ao ovo tornando viável por pelo menos um ano no meio ambiente, até encontrar condições favoráveis para a eclosão dos

embriões (Consoli e Oliveira, 1994; Beserra *et al.*, 2009; Powell 2016, Jasem *et al.* 2016).

Para a oviposição a características dos depósitos de água é importante, contudo no estudo realizado por DE Brito Vasconcelos *et al.*, 2020 apontam que eclosão dos ovos não depende da boa qualidade da água, esse poder de adaptação é um dos principais fatores que favorecem o aumento populacional de mosquitos do gênero *Aedes*, é a facilidade de adaptação a qualidade da água, e aos vários tipos de criadouros sejam eles naturais ou artificiais (Tilak *et al.*, 2004; Beserra *et al.*, 2009; Powell 2016, Jasem *et al.* 2016).

Por ser um inseto holometábolo os processos de metamorfose se inicia em sua etapa aquática, onde a oviposição das fêmeas é feita diretamente na superfície da águas espalhados em um ou mais local, esses ovos eclodem assim que encerram o seu desenvolvimento embrionário, os movimentos pulsátil em conjunto com o dente quitinoso que auxiliam a saída da larva de primeiro estágio do *Aedes* para o ambiente (Powell 2016, Jasem *et al.*, 2016).

As larvas liberadas irão se desenvolver passando por quatro fases L1, L2, L3, e L4 , sendo o último destes o mais longo, elas se alimentam por filtração ou trituração de microrganismos, fito e zooplâncton, seu desenvolvimento pode sofrer com no meio ou criadouro em que ela se encontra, visto que elas permanecem no ambiente aquático até atingir a forma adulta (Consoli e Oliveira, 1994; Forattini, 2002; Beserra *et al.*, 2006; Sousa, 2021).

Durante este estágio larval, os machos têm, em média, um desenvolvimento larvário mais rápido do que as fêmeas. alguns fatores são determinantes como a temperatura que quando está mais elevada pode acelerar o desenvolvimento das larvas, a disponibilidade nutricional do ambiente e a densidade larval quando excessivo, tende a diminuir a taxa de crescimento individual das larvas que compartilham o mesmo microambiente (Couret *et al.*, 2014).

Segundo Foratil, 2002 esta fase apresenta duração média, cerca de cinco a sete dias, permanecendo com o corpo submerso na água enquanto seu sifão localizado na parte posterior do corpo mantém-se fora para auxiliar na

respiração, ao se desenvolver as larvas passam de um estágio larval a outro, elas liberam seu exoesqueleto, ao atingir o quarto estágio larval, ocorre uma metamorfose, dando início ao estágio de pupa (Anjos *et al.*, 2018; Sousa 2021).

Após o quarto ínstar, *Aedes aegypti* entra no estágio pupal, a pupa é o estágio intermediário entre a larva e o adulto, nesta fase elas não se alimentam, dedicando especificamente na concepção do inseto adulto, levando cerca de dois dias para finalizar esse processo. Com isso, a imersão do inseto adulto acontece pela ingestão de ar que é usado para expandir o abdômen, rompendo assim a cápsula pupal, neste momento é finalizado a fase aquática deste inseto (Anjos *et al.*, 2018; Dive 2019; Sousa 2021).

Uma vez adultos, os mosquitos têm uma perspectiva de vida de duas semanas a um mês, alimentando-se de substâncias açucaradas, como néctar ou seiva. As fêmeas desta espécie possuem hábito diurno e alimentam-se de sangue preferencialmente ao amanhecer e ao entardecer. Contudo, caso seja propício, o mosquito também poderá realizar a ingestão de sangue à noite, alimentando-se de diferentes tipos de hospedeiros que estejam próximos aos seus criadouros e abrigos (Valle *et al.* 2015, Lorenz *et al.* 2018; Sousa 2021).

Mesmo que possa diversificar sua fonte de alimentação, os humanos constituem a principal fonte sanguínea. Elas utilizam diferentes combinações olfativas, visuais e térmicas, e usadas pelo vetor para rastrear as suas presas, esse favoritismo não traz benefícios na quantidade de ovos, contudo acredita-se que com isso o mosquito ganhe longevidade (Prasadini *et al.* 2019; Sousa 2021)

É a partir da hematofagia desta espécie que se inicia o ciclo da disseminação das arboviroses pelo mosquito. Já que o inseto está passível a ser infectado por agentes virais no ato do repasto, caso o hospedeiro do qual tenha se alimentado encontra-se em estado de viremia, que após um período de incubação o vírus poderá ser inoculado, em outro hospedeiro na realização de um novo repasto (Valle *et al.* 2015; Gutiérrez-Bugallo *et al.*, 2017; Lorenz *et al.* 2018; Prasadini *et al.* 2019; Sousa 2021).

3.3 Importância epidemiológica e doenças relacionadas ao vetor

O *Aedes aegypti* é o culicídeo de grande relevância epidemiológica no Brasil, já que uma única espécie de mosquito elevadamente suscetível a alguns tipos flavivírus, que ao adaptar-se entre si criando uma relação de coevolução, estará relacionada diretamente com a transmissão de agentes etiológicos sendo eles, a dengue, febre amarela, febre Chikungunya e Zika (Capurro, 2016; Ministério da Saúde 2020).

O vírus da Febre Amarela (FA) pertence ao gênero flavivirus da família Flaviviridae é uma doença infecciosa não contagiosa, onde o aedes em 1900 foi identificado como vetor do vírus, acarretado no Brasil intenso controle do mosquito e da imunização das pessoas após o desenvolvimento de uma vacina, em 1937, entretanto, se mantém endêmica em seu ciclo silvestre nas florestas tropicais da América e África (Ministério da Saúde 2018; Vasconcelos, 2003).

O tipo de vírus da FA dispõe de dois ciclos de transmissão, urbano e silvestre, o ciclo urbano acontece quando o inseto faz seu repasto em uma pessoa infectada, e depois alimenta de uma pessoa saudável não vacinada, neste ciclo o homem é o único hospedeiro. Já no ciclo silvestre o vírus é transmitido aos macacos, não ocorre a transmissão, funcionando assim como hospedeiros do vírus, tornando-se apenas vítimas (Vasconcelos, 2003; De Lima *et al.*, 2021).

Ao contrair o vírus o hospedeiro tende a ser assintomático, ou apresentar sintomatologia muito fraca, a ponto de serem confundidos com os de uma virose. Mostrando sintomas como: cansaço, febre alta, calafrios, dor muscular e de cabeça, náuseas e vômitos. A FA é assim chamada quando na forma grave da doença os pacientes têm lesão no fígado e nos rins, provocando eventos hemorrágicos, apresentando olhos e pele amarelados, ainda assim é difícil realizar o diagnóstico da mesma (Vasconcelos, 2003; WHO 2020; De Lima *et al.*, 2021).

A análise para o diagnóstico leva em conta os sintomas que o paciente apresenta, se foi ou não vacinado e o tempo da vacinação, e a ocorrência de casos da doença na região onde reside ou se visitou áreas endêmicas. Dois exames podem ser usados no diagnóstico, em pessoas vivas e coleta amostra

sanguíneas, e usado a sorologia e isolamento viral, e após o óbito usando amostras de tecidos do fígado, rins, ou outros (Vasconcelos, 2003; Médico Sem Fronteiras, 2018; De Lima *et al.*, 2021).

É importante ressaltar que não existem medicamentos específicos para o combate, reverter o quadro clínico e evitar as complicações geradas pelo vírus, contudo é contraindicado o uso de remédios que contenham ácido acetilsalicílico. As pessoas que acabam se contaminando é indicado que permaneçam em repouso em ambiente hospitalar e sob cuidados da equipe médica para evitar que ocorram complicações graves (Vasconcelos, 2003; De Lima *et al.*, 2021).

Deste modo a imunização pela vacina é a melhor estratégia de prevenção contra a FA, ela disponibilizada gratuitamente pelo governo brasileiro, ainda assim segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) registrou três países da Região das Américas que tiveram casos confirmados de febre amarela: Bolívia com 5 casos confirmados, Peru 7 casos confirmados e 5 mortes, e no Brasil durante o período sazonal de 2021 e 2022, foram notificados 5 casos, incluindo 4 mortes (Vasconcelos, 2003; OPAS 2023). Relatada a princípio na Ásia e na África, o vírus da dengue era observado apenas no ciclo selvagem, envolvendo até então os primatas. Acredita-se que a introdução do Aedes vetor da dengue no Brasil tenha ocorrido no período colonial, entre os séculos XVI e XIX. Hoje se tem conhecimento de quatro sorotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4, ao ser infectado por um dos sorotipos da dengue, o mesmo adquire imunidade permanente a ela, entretanto, ainda pode ser infectado pelas demais cepas virais (Shnighi *et al.*, 2017; De Lima *et al.*, 2021).

No estado de Roraima em 1981 foi registrada a primeira grande epidemia da dengue dos sorotipos 1 e 4, devido à infestação do vetor em áreas urbanas. Alguns anos depois ocorreu a dispersão e introdução das demais sorotipos da DEN para outros estados brasileiros, e hoje, o vírus está presente em todos os estados do país. Expondo um padrão sazonal, com maior incidência de casos nos primeiros cinco meses, período mais quente e úmido do ano (Braga e Valle 2007; Souza, 2016; Araújo *et al.*, 2019; Ministério da Saúde 2020).

A versão clássica da dengue está atrelada a febre alta, sendo seu principal sintoma, tendo início súbito e podendo variar entre 39° e 40° graus. vindo acompanhada por forte dor de cabeça, distintivamente atrás dos olhos, dor nas articulações e nos músculos, manchas vermelhas pelo corpo, diarreia e vômitos, este quadro clínico pode ter duração de três dias, parte das pessoas infectada costuma exibir um curso benigno da doença, contudo existem aqueles que evoluem para casos mais grave (Dive 2019; De Lima *et al.*, 2021).

A evolução para estágio crítico da infecção, conhecida como Febre dengue hemorrágica (FHD), pode levar à mortalidade se não tratado adequadamente a tempo. Embora ainda não tenha sido elucidada a razão exata para o agravamento da doença ainda seja desconhecida, estudos teorizam que pode estar ligado a virulência viral, reforço imunológico, aumento das citocinas, respostas autoimunes, fatores genéticos do hospedeiro, bacteremia etc (Wang *et al.*, 2020; De Lima *et al.*, 2021).

Com a evolução para FDH a febre se intensifica, e as manifestações hemorrágicas e hemorragia em diversos órgãos, podendo desenvolver choque hipovolêmico, subsequente ao aumento de permeabilidade vascular, assim a água e as proteínas são liberadas no espaço extravascular acarretando o aumento na densidade do sangue causando hemorragia e colapso circulatório, essas complicações podem levar o paciente a óbito em poucas horas (Ministério da Saúde 2005; Singhil *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2020; De Lima *et al.*, 2021).

Por tanto além da sintomatologia apresentada pelo paciente nos exames gerais como temperatura e ritmo respiratório, diagnóstico levar em consideração também o teste físico usado a técnica da prova do laço onde se comprimir o braço do paciente com um esfigmomanômetro e então faz a contagem dos petéquias (pontinhos vermelhos). Outros exames realizados são o hematológico com a análise do hematócrito e a contagem de plaquetas, e o teste imunoenzimático (ELISA) confirmar casos de dengue e distinguir o vírus infectante (De Lima *et al.*, 2021; Palma e Oliveira 2021).

Na dengue clássica a conduta usada para tratar os indivíduos infectados é sintomático, isto significa que, será indicado repouso, hidratação e acompanhamento ambulatorial, o medicamento que será indicado para

tratamento estará de acordo com classificação de gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente. Em caso de piora da doença, com sinais mais graves, como hemorragia e hepatotoxicidade, é recomendado a notificação e internação em unidade hospitalar de imediato (De Lima *et al.*, 2021; Dos Santos Pinheiro *et al.*, 2023).

É de suma importância estar atento aos sintomas visto que foi identificado um novo agente etiológico o zika vírus (ZIKV) vetorizado também pelo aedes, que apresenta sinais semelhantes aos da dengue. acredita-se que a introdução do vírus no Brasil ocorreu por indivíduos infectados em outros países, que serviram como receptáculo na propagação que aconteceu através do mosquito, e/ou pela atividade sexual de pessoas infectadas, e estudo identificaram também a transmissão vertical do vírus (mãe para o filho) (Wong *et al.*, 2016; França *et al.*, 2016; Teixeira *et al.*, 2020).

Após o surto da infecção de ZIKV em 2015, notou-se um aumento anormal do número de casos de recém-nascidos com má-formação congênita (microcefalia), que foi delineada como o diminuição do perímetro craniano menor que dois ou mais desvios-padrão dos parâmetros para o sexo, idade ou período de gestação. Com a estagnação do crescimento do crânio do feto gerar atraso no desenvolvimento cognitivo da criança em diferentes graus, episódios de convulsões, mobilidade física limitadas e anormalidades visuais e auditivas (Ministério da Saúde, 2015; Teixeira *et al.*, 2020; Zanluca *et al.* 2015, Félix e Farias 2019).

Ao se estudar os casos de gestantes que na ultrassonografia os fetos apresentavam microcefalia, foi possível identificar a presença do vírus no líquido amniótico das mães. Essa evidência foi refletida no informe epidemiológico de 2016 que reportou a confirmação de 5.480 casos de microcefalia e/ou alterações do SNC relacionado à infecção congênita pelo Zika vírus, maior parte dos casos confirmados foram região Nordeste do país, nos estados de Bahia, Rio Grande do Norte e Pernambuco, sendo este último o mais afectado (Ministério da Saúde, 2016; Diniz 2016; De Lima *et al.*, 2021).

A identificação do vírus pode ser feito durante a fase sintomática, podendo ser detectado no soro e no sangue total usando PCR por transcrição reversa do ZIKV (RT-PCR) em fluídos como, urina é possível detectar por mais

de 10 dias, e através de anticorpos específicos (IgM) contra o VZIK podem ser detectados a partir da segunda semana após o início dos sintomas, usando ELISA. o uso da urina para a identificação é o mais aconselhável, pois sua coleta é mais fácil e possui uma carga viral mais abundante que o soro (Silva e Spalding, 2018; Masmejan *et al.*, 2020).

No que se diz respeito ao diagnóstico de microcefalia em fetos dentro do útero é positivado em ultrassom de rotina da gestante no pré natal, visto que em média de 75–80% das infecções pelo ZIKV é assintomática, por essa razão os exames de imagem precoce podem identificar essas anormalidades no desenvolvimento cerebral do bebe que podem estar relacionadas à infecção congênita de Zika, uma vez que sabe-se que o vírus tem tropismo órgãos, como o cérebro, placenta, células da retina e outros (Musso e Gubler, 2016; Masmejan *et al.*, 2020; Teixeira *et al.*, 2020).

As possibilidades terapêuticas de tratamento, e o de aliviar os sintomas específicos, geralmente é indicado medicamentos como paracetamol para febre, cefaleia e mialgia, anti-histamínicos para rash, visto que, não existe um tratamento específico para a doença, contudo vale ressaltar que o uso anti-inflamatórios não hormonais é contra indicado devido aos riscos de gerar complicações hemorrágicas. Quanto às doenças neurológicas, deve-se haver um acompanhamento médico (Da Silva *et al.*, 2018; Musso *et al.*, 2019; MAarba-Castro *et al.*, 2021).

O vírus pertencente ao gênero *Alphavirus*, designado como Chikungunya (vírus Chikungunya - CHIKV), inicialmente era relatado na África e na Ásia, posteriormente acabou sendo disseminado em outros países. O CHIKV exibe sintomas semelhantes aos da dengue e o da Zika, sendo transmitidas pelo mesmo mosquito vetor. Esse novo patógeno no Brasil registrou a ocorrência de 3,7 casos por 100.000 habitantes no ano de 2021, com maior número de casos identificados na região Nordeste do país (Tritsch *et al.*, 2020; Saúde, 2021; Dias *et al.*, 2023).

Indivíduos infectados, o vírus ao ganhar a corrente sanguínea ele irá lesionar a membrana que recobre as articulações, que acaba gerando dores debilitantes. As alterações histopatológicas observadas nas articulações após a infecção chikungunya apresentaram semelhanças às da artrite reumatoide, como hiperplasia sinovial, proliferação vascular e infiltração de macrófagos.

Este aspecto torna a poliartralgia a principal característica dessa doença, embora possua outros sintomas importantes (Marques *et al.*, 2017; De Lima *et al.*, 2021; Dias *et al.*, 2023).

Os sintomas dolorosos desta patologia costumam ser persistentes, que acometendo quadril, cotovelos, dedos, joelhos e tornozelos, limitando a locomoção do paciente, aproximadamente 48% dos enfermos mantêm um quadro clínico de artrite por no mínimo seis meses. Esse fato pode ser, possivelmente corroborado pela persistência de marcadores inflamatórios elevados, como a interleucina (Staples, 2009; Khoury e Camilo, 2016; Marques *et al.*, 2017).

No decorrer desse período de infecção, eventualmente esses pacientes podem passar por três fases de progressão clínica, a fase aguda, que persiste por até dez dias, onde apresenta os sintomas virais clássicos, acompanhada de uma dor pujante nas articulações e nos músculos. Na fase subaguda pode perdurar por até três meses, com melhora clínica, porém, a dor nos pulsos e nos tornozelos está presente, já na fase crônica, dor nas articulações pode manter-se por até três anos e deixar sequelas pelo resto da vida (Souza, 2016; Farias *et al.*, 2017; Brasil, 2017).

A confirmação da infecção por CHIKV, é realizada pela detecção do vírus, RNA viral (RT-PCR) ou anticorpos específicos para CHIKV (ELISA), em amostras de sangue ou líquido da coluna, caso se suspeite de acometimento em regiões nervosas. A confirmação do diagnóstico se faz importante, porque assim como as demais viroses aqui expostas, não existe tratamento específico, já que a vacina ainda é inexistente, sendo recomendado apenas a utilização de medicamentos para controlar os sintomas e para diminuição das dores, nos caso de complicações ou sequelas, recomenda-se fisioterapia (Staples, 2009; Brasil, 2017; De Lima *et al.*, 2021).

Com a propagação desses novos arbovírus, começou a chamar a atenção aumento da incidência de casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) e outras complicações neurológicas como paralisia periférica múltipla, paralisia facial periférica, encefalite e mielite nas Américas. Estudos passaram a associar esse aumento com as infecções CHIKV e Zika, sobretudo nos países onde ocorreram casos dessas arboviroses. Em 2015 o Ministério da Saúde foi notificado sobre o crescimento de internações por manifestações neurológicas

no estado de Pernambuco, SGB representava mais de 80% dos casos (Ferreira *et al.*, 2005; Acosta *et al.*, 2007; Benavides-Melo *et al.*, 2018).

Definida como uma polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda idiopática de origem autoimune, a síndrome de Guillain-Barré, exibe característica de enfraquecimento muscular e arreflexia, atinge indivíduos entre 20 e 40 anos de idade, sem distinção de sexo. Uma vez desencadeado sintomas que afetam o sistema nervoso, o paciente pode apresentar complicações que podem levar à morte. portanto, assim que houver suspeita de SGB, o paciente deve ser hospitalizado para prevenir possíveis complicações que pode levar a fatalidade (Ruga e Padrón, 2003; Zuluaga & Vanegas, 2016; Benavides-Melo *et al.*, 2018).

Diante disto, o diagnóstico e o tratamento precoces da SGB é imprescindível para a diminuição da morbidade e mortalidade. A eletroneuromiografia e análise do líquido cefalorraquidiano é usada para diagnóstico da SGB , após investigação dos sintomatologia e exames suplementares, a fim de excluir outras doenças. O tratamento se baseia em imunoterapia por imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese. Porém é indispensável que tenha-se em conta um programa de reabilitação multidisciplinar para esses pacientes (Cibilis *et al.*, 2015; Gómez & Moreno, 2016; Rocha *et al.*, 2017; Benavides-Melo *et al.*, 2018; DE Oliveira *et al.*, 2022).

3.4 Diferentes formas de controle do vetor

O controle do *Aedes aegypti* tem grande importância para a saúde pública no Brasil, justificado pela ameaça à saúde humana e os impactos econômicos causados pelas epidemias destas doenças. O país participou da campanha de erradicação do *Aedes aegypti* e teve êxito por duas vezes, Entretanto, em 1976 ocorreu reintrodução do vetor no Brasil, ocasionada por falhas na vigilância epidemiológica, manejo inadequado de resíduos sólidos, abastecimento de água intermitente e pelo crescimento populacional acelerado, contribuíram para ocorrência de dengue nos espaços urbanos (Soper *et al.*, 1965; Nobre *et al.*, 1994; Silva *et al.*, 2020; Lorenz *et al.*, 2022).

O controle mecânico e químico do vetor, foi uma técnica aplicada em parceria com Agentes Comunitários de Saúde, Agentes de Combate a

Endemias e a população, cujas condutas são centradas em identificar, destruir ou designar apropriadamente recipientes naturais ou artificiais de água que possam servir de criadouro para o *Aedes*. Outra estratégia utilizada foi a de ações educativas durante a visita domiciliar pelos Agentes Comunitários, com o objetivo de garantir a eliminação dos criadouros pelos proprietários dos imóveis (Zara *et al.*, 2016).

No método de Controle mecânico que equivale ao emprego de práticas capazes de eliminar o vetor e em suas primeiras fases evolutivas ou reduzir o contato do inseto adulto com o homem. As principais atividades deste método envolvem a proteção, a destruição, eliminar os criadouros, drenagem de reservatórios e instalação de telas em portas e janelas (WHO 1996; Ministério da saúde 2009; Manrique-saide *et al.*, 2015; Zara *et al.*, 2016).

Já no manejo químico do vetor onde é realizado o uso de produtos químicos, que podem agir de forma neurotóxicos, análogos de hormônio e inibidores de síntese de quitina para eliminar larvas e insetos adultos. É um modelo de controle aconselhado mediante uso de forma consciente e segura. Contudo, apresenta limitações tendo em vista os impactos para o meio ambiente e para a população, em consequência da possibilidade de seleção de vetores resistentes aos produtos (Braga *et al.*, 2007; Zara *et al.*, 2016; Conway *et al.*, 2023).

Microrganismos como fungos, parasitas e bactérias estão sendo pesquisados como uma estratégia biológica, visto que podem produzir progênie estéril e capaz de diminuir pela metade o decurso de vida de um mosquito adulto. Entre outras medidas de controle biológico, os predadores do tipo peixes larvófagos são os recomendados por sua fácil obtenção e manutenção, estas abordagem emerge como uma alternativa eficaz e sustentável (Walker, Yeap *et al.*, 2011; Zara *et al.*, 2016; Locatelli, 2019).

Outras alternativas que podem ser empregadas no controle é a técnica de esterilização por irradiação em dose baixíssimas de raios gama ou raios X, dos insetos machos a fim de provocar infertilidade dos mesmos. Outra técnica é a modificação genética dos mosquitos adultos, desenvolvendo genes que possam gerar mortalidade ou capazes de tornar os insetos estéreis. Essas estratégias visam reduzir a fertilidade da população local (Araújo *et al.*, 2015; Zara *et al.*, 2016).

Pesquisas com propósito de aprimoramento de novas estratégias para controle e redução do uso de produtos tóxicos são realizadas. Uma alternativa é utilizar um inseticida botânico. Os fito inseticidas são produtos à base de plantas para o controle de insetos, a exemplo como extratos e óleo que podem ser sintetizados a partir das folhas, sementes, raiz, caule ou frutos de muitas espécies de plantas. as características presentes químicas ou a combinação entre eles podem conferir acréscimo ou redução da atividade inseticida (Zara *et al.*, 2016; Gonçalves *et al.*, 2021).

3.5 Família *Euphorbiaceae*

A família *Euphorbiaceae* gera grande interesse dos pesquisadores graças a sua incrível variabilidade, ela está distribuída por todas as regiões tropicais e subtropicais do globo, é estabelecida por mais de 300 gêneros, os quais representam cerca de 8000 espécies. amplamente disseminada pelo país, possuindo representantes em diferente tipos de vegetação (Cronquist, 1981; Sátiro, e Roque, 2008; De Lira et al, 2019).

No panorama florístico nacional ela está bem representada, pois ocorrem 72 gêneros e cerca de 1100 espécies conhecidas, além de agregar maior importância econômica. Alguns gêneros que constituem essa família desempenham um importante papel na medicina popular, sendo usados para o combate de doenças como diabetes, problemas renais, e até mesmo o câncer, como é o caso do avelós (Oliveira e Coimbra, 2018; Junior *et al*, 2018; De Lira *et al*, 2019).

A família dispõe de hábito variado, possuindo características desde ervas, subarbustos, árvores e trepadeiras, com folhas intercalada, simples, lobuladas ou palmato-lobadas, de margem denteada, com espículas livres e, muitas vezes, glândulas foliares evidentes. Apresentam inflorescências racimosas ou cimosas, terminais ou axilares, com flores de perianto com segmentos livres, tricarpeados, diclinas actinomorfas, com estigmas proeminentes. Seus frutos são esquizocarpáceos ou capsulídeos (Webster 1994; G.L Webster, 2014; Flora do Brasil, 2020; Silva, 2021).

Dentro da família *Euphorbiaceae*, o gênero *Croton* por ter um elevado número de espécies, possui considerável diversidade morfológica e por dispor ampla distribuição geográfica, pode ser visto como um grupo de taxonomia

bastante intrincada, e rica em metabólitos secundários. O interesse pelas espécies de *Crotons* progrediu com o isolamento e identificação de mais de 399 compostos químicos (Bezerra *et al.*, 2020; Riina; Berry; Van-ee 2009; Angélico, 2011; Song *et al.*, 2015; Ting *et al.*, 2022).

Espécies do gênero *Croton* possuem uma variedade ampla de espécies ricas em metabólitos secundários, em razão deste fato são frequentemente usadas na medicina popular na forma de infusões, decocções e cataplasmas para aliviar a dor e outras enfermidades (Abreu *et al.*, 2001; Bezerra *et al.*, 2020).

3.6 *Croton cordiifolius* Baill.

A espécie em estudo foi identificada como *Croton cordiifolius* Baill, popularmente conhecido como “quebra-faca”, foi descrita como um arbusto reto alto, com galhos e ramos proporcionais, finos e flexíveis, em tons avermelhados; folhas com limbo, oval lanceolada, de base oblíqua e bordas denticuladas, pilosa; Flores avermelhadas, anteras curtas, constantemente ausentes, e com frutos desconhecidos (Von Martius; Eichler; Urban, 1864).

Nogueira e colaboradores expôs em seu estudo que o óleo do *C. cordiifolius*, apresentou atividades antiinflamatória tópica e analgésica, antitumoral, gastroprotetora e hepatoprotetora, exibindo como seu principal constituinte 1,8-cineol, além de não apresentar efeitos estimulantes ou sedativos a nível de sistema nervoso central (Nogueira *et al.*, 2015).

A caracterização química do óleo essencial das cascas do caule de *Croton cordiifolius*, permitiu diferenciar o óleo das cascas do caule desta espécie do óleo das demais do mesmo gênero. apontou que a presença de cumarinas mostrou-se importante como possível marcador quimiotaxonômico visto que esta classe de metabólitos não é comum para o gênero (Dos Santos Alves *et al.*, 2017).

Pode-se concluir que muitas dessas atividades farmacológicas foram comprovadas cientificamente para algumas espécies de *Croton*, incluindo atividades herbicidas, contudo ainda não se dispõe de muitos trabalhos com a espécie de *C. cordiifolius*, principalmente no que se diz respeito a sua atividade inseticida (Silva *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2008; Nogueira *et al.*, 2015).

APÊNDICE – ARTIGO PUBLICADO

Cuadernos de Educación y Desarrollo foi avaliado pelo sistema brasileiro de classificação de periódicos Qualis CAPES 2017-2020, corresponde a A4 na área de Farmácia.



DECLARAÇÃO

A Revista Cuadernos de Educación y Desarrollo, ISSN 1989-4155, declara para os devidos fins, que o artigo intitulado **“Atividade larvicida do extrato etanólico das folhas frescas de Croton cordiifolius sobre Aedes aegypti e análise toxicológica em Mus musculus”** de autoria de *Marcilene Souza da Silva, Alex Michel Silva Araújo, Lidiane Quérolin Macena da Silva, Suelen Cristina Lourenço de Barros, Rômulo Carlos Dantas da Cruz, Marcela Albuquerque de Oliveira, Marília Gabriela Muniz Arruda, Maria Eduarda de Farias Albuquerque Oliveira, Patryck Érmerson Monteiro dos Santos, Patrícia Maria Guedes Paiva, Ivone Antonia de Souza*, foi publicado no v.16, n.5,p. 01-25, 2024.



Atividade larvícida do extrato etanólico das folhas frescas de *Croton cordiifolius* sobre *Aedes aegypti* e análise toxicológica em *Mus musculus*

Actividad larvícida del extracto etanólico de las hojas frescas de *Croton cordiifolius* sobre *Aedes aegypti* y análisis toxicológico en *Mus musculus*

Larvicidal activity of the ethanolic extract of the fresh leaves of *Croton cordiifolius* on *Aedes aegypti* and toxicological analysis in *Mus musculus*

Marcilene Souza da Silva

Mestranda em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: marcilene.souza1989@gmail.com

Alex Michel Silva Araújo

Mestrando em Bioquímica e Fisiologia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: alex.michel@ufpe.br

Lidiane Quérolin Macena da Silva

Mestranda em Bioquímica e Fisiologia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: lidianequerolin594@gmail.com

Suelen Cristina Lourenço de Barros

Mestrando em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: suelen.barros@ufpe.br



Rômulo Carlos Dantas da Cruz

Doutor em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: romulo.carlos@hotmail.com

Marcela Albuquerque de Oliveira

Doutorando em Ciências Farmaceuticas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: marcela.albuquerqueoliveira@ufpe.br

Marília Gabriela Muniz Arruda

Doutorando em Bioquímica e Fisiologia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: mariliagabriela02@gmail.com

Maria Eduarda de Farias Albuquerque Oliveira

Mestre em Morfotecnologia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: dudafago@hotmail.com

Patryck Érmerson Monteiro dos Santos

Doutorando em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: patryckermerson@gmail.com

Patrícia Maria Guedes Paiva

Doutorando em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: patricia.paiva@ufpe.br



Ivone Antonia de Souza

Doutor em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife – PE,

CEP: 50670-901

E-mail: idesouza5@gmail.com

RESUMO

As plantas são compostas de substâncias bioativas que permitem a defesa contra insetos, dessa forma, se tornam importantes para produção de inseticidas naturais, os quais podem atuar no controle de mosquitos vetores de doenças, a exemplo de *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762. No entanto, para estabelecer uma segurança na utilização de extratos botânicos, para formulação de inseticidas naturais, é necessário realizar estudos toxicológicos agudos utilizando a matéria-prima. Assim, o objetivo dessa pesquisa será avaliar a atividade inseticida do extrato etanólico bruto das folhas *Croton cordiifolius* sobre larvas de *Aedes aegypti* e toxicidade aguda em camundongos *Mus musculus* Linnaeus, 1758. O ensaio larvicida foi realizado de acordo com metodologia preconizada pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2005). Para a realização desses ensaios foram utilizadas 20 larvas de terceiro instar por repetição, as quais foram expostas a diferentes concentrações do extrato (14; 10; 7; 3,5; 1,35; e 0,87 mg mL⁻¹). A toxicidade aguda seguiu o protocolo proposto pela OECD (2001), iniciando com a dose de 2000 mg mL⁻¹ e administrada por via oral nos camundongos. O extrato etanólico de *C. cordiifolius* demonstrou atividade inseticida, causando 85% e 100% de mortalidade larval nas concentrações de 10 e 14 mg mL⁻¹ respectivamente, após 48 horas de exposição. A toxicidade aguda teve uma DL50 estimada de ≥ 2000 mg kg⁻¹, que foi classificada como categoria 5 (baixa de toxicidade). A partir dos conhecimentos gerados pode-se constatar o potencial larvicida e uma baixa toxicidade em mamíferos quando expostos ao extrato etanólico *C. cordiifolius*, demonstrando uma possível indicação de forma segura do uso do extrato vegetal para formulação de inseticidas naturais.

Palavras-chave: inseticida natural, controle vetorial, dengue, toxicidade em mamíferos.

ABSTRACT

Plants are made up of bioactive substances that allow them to defend themselves against insects, making them important for the production of natural insecticides, which can act to control mosquito vectors of disease, such as *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762. However, in order to establish the safety of using botanical extracts to formulate natural insecticides, it is necessary to carry out acute toxicological studies using the raw material. Thus, the aim of this research will be to evaluate the insecticidal activity of the crude ethanolic extract of *Croton cordiifolius* leaves on *Aedes aegypti*, larvae and acute toxicity in *Mus musculus* Linnaeus, 1758 mice. The larvicidal test was carried out according to the methodology recommended by the World Health Organization (WHO, 2005). These tests used 20 third instar larvae per repetition, which were exposed to



different concentrations of the extract (14; 10; 7; 3.5; 1.35; and 0.87 mg mL⁻¹). Acute toxicity followed the protocol proposed by the OECD (2001), starting at a dose of 2000 mg mL⁻¹ and administered orally to mice. The ethanolic extract of *C. cordiifolius* showed insecticidal activity, causing 85% and 100% larval mortality at concentrations of 10 and 14 mg mL⁻¹ respectively, after 48 hours of exposure. Acute toxicity had an estimated LD50 of ≥ 5000 mg kg⁻¹, which was classified as category 5 (low toxicity). Based on the knowledge generated, the larvicidal potential and low toxicity in mammals when exposed to the *C. cordiifolius* ethanolic extract can be seen, demonstrating a possible safe indication for the use of the plant extract in the formulation of natural insecticides.

Keywords: natural insecticide, vector control, dengue, mammalian toxicity.

RESUMEN

Las plantas están compuestas por sustancias bioactivas que les permiten defenderse de los insectos, lo que las hace importantes para la producción de insecticidas naturales, que pueden actuar para controlar mosquitos vectores de enfermedades, como el *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762. Sin embargo, para establecer la seguridad del uso de extractos botánicos en la formulación de insecticidas naturales, es necesario realizar estudios toxicológicos agudos con la materia prima. El objetivo de esta investigación fue evaluar la actividad insecticida del extracto etanólico crudo de hojas de *Croton cordiifolius* sobre larvas de *Aedes aegypti* y la toxicidad aguda en ratones *Mus musculus* Linnaeus, 1758. La prueba larvica se llevó a cabo según la metodología recomendada por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2005). En estas pruebas se utilizaron 20 larvas de tercer estadio por repetición, que fueron expuestas a diferentes concentraciones del extracto (14; 10; 7; 3,5; 1,35; y 0,87 mg mL⁻¹). La toxicidad aguda siguió el protocolo propuesto por la OCDE (2001), a partir de una dosis de 2000 mg mL⁻¹ administrada por vía oral a ratones. El extracto etanólico de *C. cordiifolius* mostró actividad insecticida, causando una mortalidad larvaria del 85% y del 100% a concentraciones de 10 y 14 mg mL⁻¹ respectivamente, tras 48 horas de exposición. La toxicidad aguda tuvo una DL50 estimada de ≥ 2000 mg kg⁻¹, que se clasificó en la categoría 5 (toxicidad baja). Los conocimientos generados muestran el potencial larvica y la baja toxicidad en mamíferos cuando expuestos al extracto etanólico de *C. cordiifolius*, demostrando una posible indicación segura para el uso del extracto de la planta en la formulación de insecticidas naturales.

Palabras clave: insecticida natural, control de vectores, dengue, toxicidad en mamíferos.



1 INTRODUÇÃO

Doenças como a Dengue, Chikungunya, Zika Vírus e febre amarela urbana causadas pelo vetor *Aedes aegypti* Linnaeus, 1762 representam um cenário de alerta mundial, principalmente em regiões tropicais (Wallau, 2023). Vale ressaltar, que a disseminação territorial do vetor atinge regiões tropicais e subtropicais, sudoeste da Ásia e a Índia (Santos *et al.*, 2017). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), entre as doenças citadas, a dengue é a mais prevalente, com transmissão ativa em aproximadamente 128 países, atingindo cerca de 3 milhões de casos no ano de 2013 (Stanaway *et al.*, 2016). Embora tenha se passado mais de uma década, o número de casos registrados impressionam. O Brasil, por exemplo, tem sido destaque nos noticiários, com número de notificações no mês de fevereiro de 2024 de mais de 400 mil casos suspeitos, 4 mil graves e 60 óbitos confirmados, sendo, portanto, o país com maior incidência no mundo (Brasil, 2024a).

A dengue é ocasionada pela picada do mosquito fêmea de *Ae. aegypti* infectado com um dos 4 sorotipos do vírus (DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4). Após a exposição, o indivíduo adquire imunidade prolongada, no entanto, se ocorrer infecção após 3 meses por outro sorotipo, existe maior risco de evoluir para formas graves e levar à morte (Kraemer *et al.*, 2019; Wilder-Smith *et al.*, 2019).

Não existem até o momento tratamento antiviral para as arboviroses veiculadas pelo *Ae. aegypti*, portanto, o manejo terapêutico é realizado com antipiréticos e hidratação. Não sendo recomendado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) com exceção do Dipirona. No entanto, no ano de 2024, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – (ANVISA) aprovou a vacina QDENGAR[®] (TAK-003 – Takeda Pharma), para imunizar indivíduos de 4 A 60 anos, baseada no sorotipo DENV-2 vivo atenuado (Brasil, 2024b).

Dessa forma, estratégias de controle vetorial do mosquito ainda são as principais formas utilizadas. Como aplicações de inseticidas de forma direcionada e manipulação de simbioses de mosquitos como a bactéria



Wolbachia (Côrtes *et al.*, 2023). Os inseticidas mais utilizados para controle vetorial de *Ae. aegypti* são os piretroides e organofosforados, cujo modo de ação se dá a partir da modulação de canais de sódio e inibição da enzima acetilcolinesterase, respectivamente. Contudo, o uso cada vez maior destas substâncias vem ocasionando populações de mosquitos resistentes (Dahmana; Mediannikov, 2020; Liu, 2015). Os mecanismos de resistência envolvem o aumento da desintoxicação metabólica, sensibilidade reduzida das proteínas alvos e dificuldade de realizar penetração ou absorção cuticular (Chareonviriyaphap *et al.*, 2013, Kasai *et al.*, 2014; Liu, 2015, Jacobs *et al.*, 2023). A resistência aos inseticidas sintéticos representa uma ameaça à saúde pública, além de causar impactos na propagação do mosquito nas regiões rurais e urbanas (Norris *et al.*, 2019).

Uma das alternativas que buscam contornar a resistência dos inseticidas sintéticos, é o uso de produtos naturais, provenientes de vegetais, baseado na ampla diversidade botânica do território brasileiro e o crescente número de estudos que realizam a extração de metabólitos secundários de espécies vegetais com propriedades inseticidas sobre *Ae. aegypti* (Falkowski *et al.*, 2020). Dessa forma, a família Euphorbiaceae tem se destacado por sua ampla distribuição em regiões tropicais, com aproximadamente 300 gêneros e 8 mil espécies. No Brasil, existem 17 espécies endêmicas do domínio fitogeográfico da Caatinga e ocorrência de mil espécies em todo território brasileiro (Sátiro; Roque, 2008; Lucena; Alves, 2010).

O segundo maior representante dessa família, o gênero *Croton*, possui diversas aplicações terapêuticas, dentre elas, propriedades inseticidas e repelentes (Nogueira *et al.*, 2015). Diversas espécies do gênero *Croton* tiveram seus extratos brutos e frações com atividade larvica sobre *Ae. aegypti* comprovada como *Croton urucurana* (Nogueira *et al.*, 2023), *Croton betaceus*, *Croton lundianus* (Silva *et al.*, 2020), *Croton linearifolius* (Silva *et al.*, 2014) e *Croton nepetaefolius* (Lima *et al.*, 2006). Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi analisar a segurança toxicológica e propriedade larvica da espécie *Croton cordiifolius* Baill. conhecido popularmente como “quebra-faca”, que já

possui uso popular para inflamações e distúrbios gastrintestinais (Cartaxo *et al.*, 2010).

2 METODOLOGIA

2.1 MATERIAL VEGETAL

A coleta das folhas *Croton cordiifolius* foi realizada no período matutino, no mês de agosto de 2022, na cidade de Limoeiro, situada no Estado de Pernambuco, apresentando as seguintes coordenadas: latitude 7.87232 e longitude 35.43987° 52' 20" Sul, 35° 26' 23" Oeste. A espécie foi identificada pelo Instituto Agrônomo de Pernambuco - IPA e a exsicata depositada sob o registro nº 93949, seguido do registro do Patrimônio Genético Brasileiro (protocolo número A7CF90E).

2.1.1 Preparação do Extrato Etanólico

Para o processamento do extrato etanólico bruto, as folhas frescas de *C. cordiifolius* foram separadas dos caules e lavadas em água corrente. Em seguida, foram secas com papel toalha e pesadas, obtendo-se o peso total de 300 g. Para obtenção do extrato, 300 g de folhas secas foi submetido à turbólise em um liquidificador industrial com adição de 3 L de solvente extrator (Álcool Etílico P.A. Neon®). Posteriormente, o extrato foi submetido ao processo de agitação por quatro horas, em uma mesa agitadora elétrica. Em seguida, o extrato foi filtrado e concentrado em evaporador rotativo (Fisatom 802) a 20 rpm em temperatura de $\pm 40^{\circ}\text{C}$. O extrato obtido foi armazenado ($-4\pm 1^{\circ}\text{C}$) até a realização dos ensaios larvicidas sobre *Ae. aegypti* e ensaios pré-clínicos *Mus musculus*.



2.2 OBTENÇÃO DE LARVAS PARA OS ENSAIOS BIOLÓGICOS

Larvas de *Ae. aegypti* foram obtidas a partir de ovos da linhagem *Rockefeller*, cedidos pelo Laboratório de Fisiologia e Controle de Artrópodes Vetores (LAFICAVE) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/Rio Janeiro). Os ovos foram colocados em bandeja plástica (20 cm × 16 cm x 8 cm) com água mineral para eclosão, e ração artificial para peixes (Alcon Basic®) foi adicionada para desencadear a eclosão dos ovos.

2.3 ENSAIO LARVICIDA

Para realização do ensaio inseticida, foi utilizada a metodologia adaptada da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2005), e os experimentos foram conduzidos em sala climatizada, com temperatura média de 27 °C e umidade média de 70%, no Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental (LAFAC). Para realização do bioensaio larvicida do extrato etanólico das folhas frescas de *C. cordiifolius* foi solubilizado com água destilada e Tween 80 a 1%. Água destilada isenta de extrato, foi utilizada para os grupos controles.

No bioensaio foram utilizadas 20 larvas de terceiro ínstar por repetição. Larvas foram coletadas com o auxílio de uma pipeta *Pasteur* e postas separadamente em recipientes semi acrílico (6,5 cm de altura x 5,0 cm de largura), contendo em cada recipiente 20 mL de solução (água destilada + extrato). Foram utilizadas seis concentrações (14,00, 10,00, 7,00, 3,50, 1,35 e 0,87mg mL⁻¹) e o grupo controle. As observações de mortalidade larval foram realizadas após 24 e 48 horas do início do experimento.

2.4 ANIMAIS E APROVAÇÃO ÉTICA

Os procedimentos utilizando animais seguiram as legislações nacionais e internacionais de experimentação animal, bem como foram submetidos ao Comitê de Ética Animal (CEUA) da Universidade Federal de Pernambuco



(UFPE), aprovado conforme o protocolo nº. 0039/2023. Os animais utilizados foram camundongos Swiss (*Mus musculus*) fêmeas (nulíparas e não grávidas), pesando entre 30 e 35 g, idade entre 90 e 120 dias, provenientes do biotério do Departamento de Antibióticos da UFPE e mantidos em condições padrão (ciclo claro/escuro de 12 horas, $22 \pm 2,0$ °C com umidade entre 55-60%) com ração e água fornecida *ad libitum*.

2.5 ENSAIO TOXICOLÓGICO AGUDO

O ensaio toxicológico agudo foi realizado de acordo com as diretrizes da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE, 2001), protocolo 423. Os animais foram divididos em 3 grupos ($n = 3/\text{grupo}$) e a alimentação foi suspensa por 4 horas, antes do experimento e a água livre. A alimentação foi reintegrada após 3 horas da administração.

O extrato etanólico das folhas foi preparado em uma dose única de 2000mg kg^{-1} , solubilizado em Tween 80 a 5% (v/v) e em água destilada. Posteriormente, a solução foi administrada por via oral nos camundongos, introduzida no trato digestório dos animais, através de cânula metálica acoplada à seringa (gavagem). O manejo e cuidado com os animais seguiram os princípios éticos da experimentação animal, segundo critérios estabelecidos pelo CEUA. Após a administração da dose, os animais foram acompanhados na primeira hora, e diariamente após 24 horas, por 14 dias.

Os animais foram observados quanto às diversas reações comportamentais relacionadas com o Sistema Nervoso Central (SNC) (efeitos estimulantes e depressores) e com o Sistema Nervoso Autônomo (SNA). A massa corporal de cada animal e os parâmetros fisiológicos (consumo de água e ração) foram acompanhados diariamente. Ao fim do período de observação, os animais foram eutanasiados e autopsiados para a análise histopatológica.



2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A porcentagem de mortalidade larval obtida após os bioensaios foi submetida ao teste de Tukey a 5% de probabilidade. A análise de regressão probit foi utilizada para determinar os valores de concentração letal (CL₅₀ e CL₉₀). O intervalo de confiança de 95% foi utilizado para comparar CLs. Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e as médias comparadas pelo teste de Tukey ($p < 0,05$) pelo software SAS (SAS Institute 2002). Posteriormente os dados dos resultados foram expressos como réplicas médias $\pm$ desvio padrão (DP). Foi realizada análise de variância (ANOVA) seguida do teste de Tukey para comparações múltiplas GraphPad Prism (versão 8.0). Um valor de $P < 0,05$ indica significância estatística.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A biodiversidade brasileira é uma das mais extensas do mundo e pode ser uma matriz efetiva de novas substâncias químicas como potenciais candidatas para o controle de vetores. Um dos gêneros da família Euphorbiaceae que possui uma abundância de espécies ricas em metabólitos secundários é o gênero *Croton*, devido à presença de alcaloides, flavonoides e terpenoides, os quais são produzidos como resposta fisiológica às condições ambientais e climáticas que estão expostas, além exercer papel primordial na proteção de plantas contra insetos (Randau *et al.*, 2004; Silva *et al.*, 2010; Bezerra *et al.*, 2020). Como pode ser observado na tabela 1, estão listados alguns componentes químicos evidenciados em diferentes espécies do gênero *Croton*.



Tabela 1. Compostos químicos sintetizados por espécies do gênero *Croton*.

Espécies	Partes	Tipos de Extrações	Principais compostos*	Referências
<i>Croton cordiifolius</i>	Caule	Óleo essencial	Monoterpenos, sesquiterpenos. α - e β -pineno	Alves <i>et al.</i> , 2017.
<i>Croton cordiifolius</i>	Folhas frescas	Óleo essencial	1,8-cineol e α -felandreno	Nogueira <i>et al.</i> , 2015.
<i>Croton blanchetianus</i>	Folhas	Extrato etanólico	Taninos, derivados cinâmicos e flavonoides	Freitas <i>et al.</i> , 2020.
<i>Croton zehntneri</i>	Parte aérea	Óleo essencial	(E)-anetol	Lima <i>et al.</i> , 2013.
<i>Croton betaceus</i>	Folhas	Extrato etanólico	Flavonoides, esteroides, taninos e triterpenos	Rocha <i>et al.</i> , 2021a.
<i>Croton lundianus</i>	Folhas	Extrato etanólico	Flavonoides, esteroides, taninos, saponinas e triterpenos	Rocha <i>et al.</i> , 2021a.
<i>Croton tetradenius</i>	Folhas	Óleo essencial	Monoterpenos, p-cimeno e Cânfora	Carvalho <i>et al.</i> , 2016.
<i>Croton pulegioidorus</i>	Folhas	Óleo essencial	Monoterpenos, acetato de trans-crisantenila, α -terpineno e p-cimeno	Rocha <i>et al.</i> , 2021b.

*Compostos químicos majoritários sintetizados por diferentes espécies do gênero *Croton*.

Fonte: Os autores (2024).

O extrato etanólico das folhas *Croton cordiifolius* apresentou efeito tóxico sobre larvas de *Ae. aegypti*. Conforme demonstra a Tabela 2, o extrato etanólico preparado na concentração de 14 mg mL⁻¹ causou 30% de mortalidade das larvas, após 24 horas de exposição. O extrato preparado na concentração de 10 mg mL⁻¹ no mesmo período de observação causou 15% de mortalidade das larvas, apresentando diferença significativa entre as duas concentrações. No mesmo intervalo, as concentrações de 7,00, 3,50, 1,75 e 0,87 mg mL⁻¹ apresentaram 10% de mortalidade larval, não apresentando diferença significativa.

Em relação ao período de 48 horas de exposição, às concentrações de 10,00, 7,00 e 3,50 mg mL⁻¹ causaram 85,00% de mortalidade larval, e não apresentaram diferença significativa. No mesmo intervalo, a concentração de 14 mg mL⁻¹ foi a mais ativa, causando 100% de mortalidade, considerada portanto, mais eficaz que as demais concentrações. O grupo controle não apresentou mortalidade durante todo o procedimento experimental. De acordo com Cruz *et*



al. (2020), o óleo essencial obtido das folhas de *Croton tetradenius* causou 94,4% de mortalidade de larvas de *Ae. aegypti*, após 24 horas de exposição. Resultado semelhantes foram apresentados por Silva *et al.* (2014), visto que, a fração diclorometânica obtida do extrato etanólico do caule de *Croton linearifolius* causou 99,17% de mortalidade de larvas do vetor, após 24 horas de exposição, corroborando com o estudo atual, o que demonstra o potencial inseticida do gênero *Croton*.

Tabela 2. Percentual de mortalidade das larvas de *Aedes aegypti*, expostas às diferentes concentrações extrato etanólico das folhas de *Croton cordiifolius*.

Mortalidade (%)		
Concentrações (mg mL ⁻¹)	24h	48h
14,00	30,00 ^a	100,00 ^a
10,00	15,00 ^b	85,00 ^b
7,00	10,00 ^c	85,00 ^b
3,50	10,00 ^c	85,00 ^b
1,75	10,00 ^c	45,00 ^c
0,87	10,00 ^c	45,00 ^c
0,40	0,00 ^d	0,00 ^d
Controle	0,00 ^d	0,00 ^d

a,b,c,d Médias seguidas da mesma letra nas colunas não diferem significativamente pelo teste de Tukey ao nível de 5% de probabilidade.

Fonte: Os autores (2024).

Em relação às concentrações letais do extrato de *Croton cordiifolius* sobre *Ae. aegypti*, a concentração letal no intervalo de 48 horas de exposição larval foi significativamente reduzida, quando comparados aos dos demais períodos de observação, apresentando durante esse intervalo CL₅₀ e CL₉₀ de 1,55 e 5,35 mg mL⁻¹, respectivamente (Tabela 3). Não houve mortalidade no grupo controle. De acordo com Silva *et al.* (2014), a fração de diclorometano obtida a partir do extrato etanólico obtido do caule de *Croton linearifolius* apresentou CL₅₀ de 1,13 mg mL⁻¹ após 24 horas de exposição das larvas de *Ae. aegypti*, semelhante a efetividade inseticida apresentada ao utilizar o extrato etanólico de *Croton cordiifolius* (CL₅₀ 1,55 mg mL⁻¹), após 48 horas de exposição.



Tabela 3. Concentrações letais 50 e 90 do extrato etanólico das folhas de *Croton cordiifolius* em larvas de *Aedes aegypti*, após 48 horas de exposição.

Concentração Letal (CL)	Tempo (48 horas)	
	mg mL ⁻¹	Intervalo de confiança
CL ₅₀	1,55	1,22 – 1,91
CL ₉₀	5,35	4,12 – 7,60

Fonte: Os autores (2024).

A existência de taninos condensados no gênero *Croton* poderá está associado com a atividade larvicida observada, visto que, estes metabólitos possuem capacidade de complexação com proteínas do intestino médio de larvas de mosquitos, dessa forma, extratos botânicos detentores desses compostos podem ser utilizados para o controle de insetos vetores de doenças, a exemplo de *Ae. aegypti* (Santos; Mello, 2004; Silva *et al.* 2010; Cunha *et al.*, 2014; Napoleão *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2021). Até o presente momento as análises fitoquímicas do extrato em estudo ainda não foram estabelecidas. Desse modo, os resultados obtidos servirão de base para estudos futuros relacionados aos compostos químicos presentes no extrato e identificar os principais responsáveis pela atividade sobre larvas de *Ae. aegypti*.

3.1 TOXICIDADE AGUDA

A partir dos resultados obtidos foi possível observar que o grupo teste exposto a dose de 2000 mg kg⁻¹ do extrato etanólico de *C. cordiifolius* não apresentou mortalidade ou morbidade nas primeiras 24 horas, assim como, durante os 14 dias de observação. Vale salientar a importância da análise comportamental ou screening hipocrático, usado como análise preliminar para identificação de atividades farmacológicas e/ou efeitos toxicológicos gerados por subprodutos de origem vegetal (Mahon *et al.*, 2014). Bem como é necessário a investigação da DL₅₀, por se tratar de um parâmetro que representa o efeito letal que a dose pode causar a 50% da população testada (Pierre *et al.*, 2019).

Conforme a tabela 4, o extrato etanólico das folhas de *C. cordiifolius* apresentou sinais comportamentais classificados de baixo a moderado em



alguns parâmetros analisados relacionados ao sistema nervoso central, como tremores finos, podendo estar associado a uma atividade estimulante, bem como, abaixamento do trem posterior, fotofobia, prostração e ptose palpebral, que estão ligados a ação depressora. Estes resultados diferem das alterações comportamentais que foram identificadas nos grupos tratados por via oral, com extrato etanólico de *C. blanchetianus*, na mesma dose, observando-se reduções na deambulação, comportamento de fuga, ansiedade e redução do bolo fecal (Freitas *et al.*, 2020).

Quanto ao sistema nervoso autônomo (SNA), os sinais observados não diferiram do grupo controle. De acordo com os resultados, o extrato se enquadra na categoria 5 (baixa toxicidade), apresentando DL_{50} de 5000 mg kg^{-1} segundo o GHS (Globally Harmonized Classification System). Conforme Freitas *et al.* (2020) a toxicidade aguda do extrato de *C. blanchetianus* na dose 2000 mg kg^{-1} administrado por via oral, não apresentou mortalidade dos animais do grupo controle, assim como, do grupo experimental, resultados semelhantes aos obtidos com o extrato etanólico de *C. cordiifolius*.



Tabela 4. Sinais clínicos e taxa de mortalidade em camundongos *Mus musculus* após uma hora de administração por via oral na concentração de 2000 mg kg⁻¹ do extrato etanólico de *Croton cordiifolius*.

Sinais Clínicos	Grupo controle	Grupo tratado 2000 mg kg ⁻¹
Estimulantes do SNC		
Agitação	+++	++
Agressividade	+	-
Aumento da frequência respiratória	+	-
Expansão do pavilhão auricular	-	+
Marcha em Monobloco	+	-
Movimento circular	-	+
Movimento estereotipado	++	+
Ondulação de cauda	+	-
Piloereção	-	+
Postura em garra	+++	++
Tremores finos/grosseiros	-	+
Depressores do SNC		
Abaixamento do trem posterior	-	+
Fotofobia	-	+
Prostração	-	++
Ptose palpebral	-	-
SNA		
Defecação	++	++
Diurese	+	+
Reação de fuga	+	++
Postura estática	+	+
Outros comportamentos		
Autolimpeza	+	-
Ambulação	-	+
Escalar	+	+
Óbitos	0,0	0,0

Os sinais clínicos que foram avaliados após a administração, resultados negativo (-), positivo (+), moderado (++) e positivo intenso (+++)

Fonte: Os autores (2024).

Quanto aos parâmetros metabólicos, a avaliação ponderal e consumo de água e ração são utilizados para investigar a toxicidade de uma amostra em estudos sobre o sistema gastrointestinal ou mesmo sobre o sistema nervoso central caso haja alteração em mais de um dos parâmetros em questão.

No que diz respeito à avaliação da massa corpórea dos animais submetidos ao extrato na dose de 2000 mg kg⁻¹, foi observado um aumento moderado no consumo de água e uma discreta redução no ganho de peso dos animais do grupo teste comparativamente com o grupo controle (P>0,05). Em contraposição, Meireles *et al.* (2016) constatou uma diminuição significativa no

consumo de água e ração nos grupos tratados nas concentrações de 250 e 375 mg kg⁻¹ com o óleo essencial das folhas de *Croton polyandrus*, em comparação ao grupo controle.

Tabela 5. Avaliação do consumo de água, ração e ponderal dos camundongos dos grupos controle e tratados por via oral com extrato etanólico de folhas de *Croton cordiifolius* 2000 mg kg⁻¹ e observados por 14 dias.

Parâmetros			
	Avaliação ponderal (g)	Consumo de ração (g)	Consumo de água (mL)
Grupo controle	34,55 ± 0,69	17,02 ± 1,79	23,12 ± 2,84
Grupo tratado 2000 mg kg ⁻¹	33,01 ± 0,98*	17,19 ± 1,71	28,75 ± 3,23*

Os valores representam a média ± DP. (*) quando encontradas diferenças significativas (p>0,05) em comparação com o controle.
Fonte: Os autores (2024).

Em relação a análise macroscópica dos órgãos vitais que foram coletados dos camundongos tratados com o extrato, não foram observados alterações significativas em sua coloração ou na textura, quando comparados ao grupo controle, bem como não foi observado diferença significativa (p>0,05) no peso dos órgãos dos animais tratados e com o grupo controle, como mostrado na tabela 6.

Tabela 6. Peso dos órgãos (gramas ± desvio padrão) dos animais tratados com extrato etanólico de por via oral.

Órgão	Grupo controle	Grupo tratado 2000 mg kg ⁻¹
Fígado (g)	2,77 ± 0,22	2,67 ± 0,36
Baço (g)	0,29 ± 0,19	0,31 ± 0,12
Rins (g)	0,51 ± 0,02	0,49 ± 0,06
Pulmão (g)	0,27 ± 0,07	0,29 ± 0,03

Os valores representam a média ± DP. Anova seguido por Tukey p<0,05 comparados com o controle e do extrato etanólico das folhas de *Croton*.
Fonte: Os autores (2024).

Órgãos como fígado e rins são de grande importância para o bom funcionamento do corpo. O fígado desempenha sua função atrelada ao metabolismo de nutrientes, bem como na biotransformação de drogas e produtos químicos, o que confere ao organismo proteção contra agentes tóxicos (Islam et



al., 2021).

A avaliação da função hepática é feita através de duas enzimas, a transaminase glutâmico-oxalacética (AST) e a Transaminase glutâmico-pirúvica (ALT). A ação dessas enzimas tem sido utilizada como indicador de dano hepatocelular (Nagai; Oda; Konishi, 2015; Djabir *et al.*, 2017). Nos rins a excreção de medicamentos ou de metabólitos podem resultar na alteração da função renal. Desta forma, a avaliação dos níveis sanguíneos de ureia e creatinina é um indicador de nefrotoxicidade (Porto *et al.*, 2015; Mello *et al.*, 2021).

Pode ser observado que o extrato etanólico do *C. cordiifolius* não apresentou alteração significativa em ambos os marcadores de lesões renais e hepáticas, o que sugere a necessidade de investigações histológicas que atestem a presença ou ausência de alterações teciduais renais e hepáticas. Um estudo realizado por Kagunya, Kaingu e Mbaria (2020), usando o extrato de *Croton menyharthii* evidenciou que embora não tenha provocado sinais graves de toxicidade, causou processo inflamatório dos túbulos renais, que resultou em alterações na fisiologia renal, indicando que o uso do extrato a longo prazo pode ser tóxico para o rim.

Tabela 7. Valores médios da dosagem sérica (média $\pm$ desvio padrão) de AST, ALT, ureia, creatinina, camundongos tratados com extrato por via oral na dose 2000 mg kg⁻¹ e no grupo controle água e Tween 80.

	Grupo controle	Grupo tratado 2000 mg kg ⁻¹
Ureia (mg/dL)	35,55 $\pm$ 9,26	36,65 $\pm$ 7,14
Creatinina (mg/dL)	0,20 $\pm$ 0	0,25 $\pm$ 0,07
AST (U/L)	103,5 $\pm$ 10,60	108 $\pm$ 7,77
ALT (U/L)	93 $\pm$ 14,14	91,0 $\pm$ 9,89

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; Ureia: creatinina. Os valores representam a média $\pm$ DP (*) indica diferença significativa ($p < 0,05$) em comparação com o controle.

Fonte: Os autores (2024).

O estudo dos parâmetros hematológicos são imprescindíveis, já que o sistema hematopoiético é sensível a atividades de agentes tóxicos. São realizados com direcionamento para os eritrócitos (hemácias), leucócitos e trombócitos (Adeneye *et al.*, 2006; Sultatos, 2007). Freitas e colaboradores 2020 em seu estudo com extrato etanólico das folhas de *Croton blanchetianus*



quando administrada por via intraperitoneal nas concentrações de 2000 e 5000 mg kg⁻¹, evidenciou alterações nos parâmetros de Volume Corpuscular Médio (VCM) e Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), o que difere do presente estudo.

Ademais, foi observado que a exposição ao extrato etanólico administrado por via oral, provocou diminuição no percentual do hematócrito e leve aumento dos linfócitos típicos, como pode ser visualizado na tabela 8, o que sugere investigações futuras com diferentes concentrações do extrato em relação a hematopoiese e resposta imunológica deste material botânico.

Tabela 8. Parâmetros hematológicos dos animais do grupo controle e dos grupos que receberam o extrato por via oral.

	Grupo controle	Grupo tratado 2000 mg kg ⁻¹
Hemácias (10 ⁶ /μL)	10,55 ± 0,16	10,71 ± 1,47
Hemoglobina (g/dL)	17,15 ± 0,21	18,57 ± 2,33
Ht (%)	55,95 ± 1,62	47,60 ± 7,99
VCM (fm ³)	53,00 ± 0,07	55,10 ± 0,35
HCM (pg)	16,25 ± 0,07	17,75 ± 0,21
CHCM (g/dL)	30,65 ± 0,49	31,15 ± 0,21
Leucócitos (10 ³ /mm ³)	3,906 ± 5506,9	3,150 ± 919,23
Segmentado	20,00 ± 8,48	16,50 ± 4,24
Eosinófilo	0,00 ± 0	0,00 ± 0
Linfócito típico	75,50 ± 7,77	80,00 ± 5,65*
Monócito	2,50 ± 0,70	3,00 ± 1,41
Plaquetas (/μL)	1564000 ± 42426,4	1459500 ± 20506,0

Anova seguido por Tukey * p<0,05 comparados com o controle; (VCM) Volume Corpuscular Médio; (Ht) Hematócrito; (HCM); Hemoglobina Corpuscular Média; (CHCM) Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média.

Fonte: Os autores (2024).

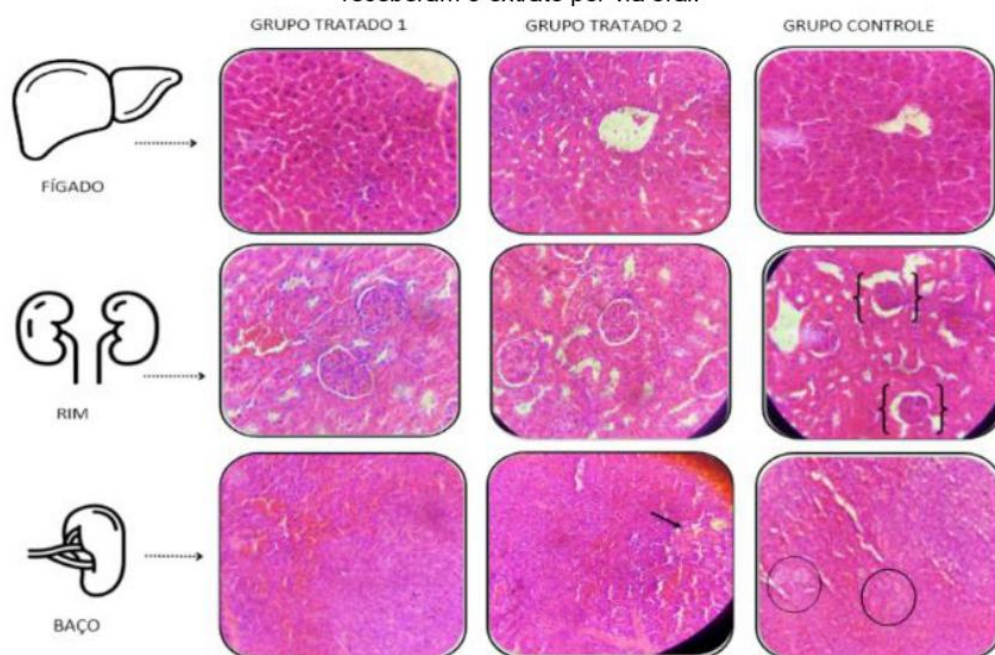
Na análise histológica dos órgãos dos animais testados por via oral com o extrato do *C. cordiifolius* (Fig. 1). Nos hepatócitos do grupo 2 observamos áreas citoplasmáticas em algumas células, com espaços entre uma célula e outra. Nas células renais observamos que nos glomérulos do grupos 2 e do grupo controle apresentaram um espaço subcapsular maior do que do grupo 1 e o infiltrado inflamatório foi observado baço do grupo tratado 2, assim como do controle. As alterações encontradas no grupo 2 não apresentam significância morfológica quando comparados ao grupo controle e grupo 1. Nos animais tratados do grupo



1, não foram observadas alterações morfológicas significativas comparadas com o grupo controle. Esse fato pode estar vinculado à propriedade atóxica da planta.

Em estudos anteriores realizados por Meireles et al., 2016 e Cunha et al., 2009, em ensaio de toxicidade oral com dose acima de 150 mg/kg, observou espaços glomerulares e hematócitos microcíticos, semelhantes ao encontrado em nosso estudo. Contudo, diferente dos achados da literatura, em nossos estudos esses efeitos toxicológicos foram mínimos, não promoveram danos fisiológicos aos órgãos analisados.

Figura 1 – Observação histológica dos órgãos dos animais do grupo controle e dos grupos que receberam o extrato por via oral.



Observação histológica dos órgãos Fígado, Rim e baço de camundongos utilizados no estudo de toxicidade aguda incluindo Grupo Controle, Grupo 1 e 2 tratado. – Infiltrado inflamatório (□:Grupo2 e O:Grupo controle) e o espaço subcapsular { } – Aumento 200x, HE.

Fonte: Os autores

4 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, o extrato etanólico das folhas de *Croton cordiifolius* demonstrou ser potencialmente promissor no que diz respeito ao controle de larvas de *Ae. aegypti*, causando 100% de mortalidade na maior



concentração. Além disso, o extrato ocasionou alterações comportamentais leves e moderadas nos camundongos, contudo, não causou mortalidade dos animais, assim como não provocaram danos fisiológicos aos órgãos analisados. Estudos adicionais serão realizados para identificar e quantificar os compostos bioativos do extrato etanólico, a fim de investigar as substâncias majoritárias, que poderão ser responsáveis pela atividade larvicida, assim como, para compreender o perfil toxicológico agudo, e aumentar ainda mais a segurança no uso do extrato em relação a mamíferos.



REFERÊNCIAS

- ADENEYE, A. A. *et al.* Preliminary toxicity and phytochemical studies of the stem bark aqueous extract of *Musanga cecropioides* in rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 105, n. 3, p. 374-379, 2006.
- ALVES, I. A. B. S. *et al.* Microscopic Characterization of *Croton cordiifolius* Baill.(Euphorbiaceae). **Pharmacognosy Journal**, v. 9, n. 3, 2017.
- BEZERRA, A. J. N. *et al.* Avaliação da segurança não clínica do triterpeno ácido acetil aleuritólico (AAA) isolado de *Croton zehntneri* em zebrafish (*Danio rerio*) adulto. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 55932-55940, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Centro de Operações de Emergências:** Informe semanal - Dengue e outras arboviroses. Edição nº 01, SE 01 a 05/2024. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2024a. Disponível em: [coe-dengue-informe-01-led_.pdf](https://www.gov.br/operacoes-emergencias/pt-br/assuntos/informe-01-led_.pdf) (www.gov.br). Acesso em: 12 mar. 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Anvisa aprova nova vacina contra a dengue:** A vacina Qdenga, da empresa Takeda, está indicada para uso entre quatro e 60 anos de idade. [Brasília]: Ministério da Saúde, 09 fev. 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-nova-vacina-para-a-dengue>. Acesso em: 20 fev. 2024.
- CARTAXO, S. L. *et al.* Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 13, p.326-342, 2010.
- CARVALHO, K. D. S. *et al.* Avaliação toxicológica do óleo essencial das folhas de *Croton tetradenius* (Euphorbiaceae) sobre *Aedes aegypti* e *Mus musculus*. **Pesquisa em parasitologia**, v. 115, p. 3441-3448, 2016.
- CHAREONVIRIYAPHAP, T. *et al.* Review of insecticide resistance and behavioral avoidance of vectors of human diseases in Thailand. **Parasites & Vectors**. 6 (1), 280. 2013. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-280>.
- CHEN, Y. Z. *et al.* Desintoxicação, atividade antioxidante, enzimas digestivas e análise da expressão gênica de larvas de *Lymantria dispar* sob carvacrol. **Revista de Entomologia Ásia-Pacífico**, v. 24, n. 1, p. 208-216, 2021.
- CÔRTEZ, N. *et al.* Integrated control strategies for dengue, Zika, and Chikungunya virus infections. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1281667. 2023. doi: 10.3389/fimmu.2023.1281667.
- CRUZ, R. C. D. *et al.* Phytochemical and toxicological evaluation of a blend of essential oils of *Croton* species on *Aedes aegypti* and *Mus musculus*. **SOUTH AFRICAN JOURNAL OF BOTANY**, v. 132, p. 188-195, 2020.



CUNHA, S. L. *et al.* Avaliação da atividade larvica de extratos obtidos do caule de *Croton linearifolius* Mull. Arg. (Euphorbiaceae) sobre larvas de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae). **Biotemas**, v. 27, n. 2, p. 79-85, 2014.

DAHMANA, H.; MEDIANNIKOV, O. Mosquito-borne diseases emergence/resurgence and how to effectively control it biologically. **Pathogens**. v. 9, p. 310, 2020. <https://doi.org/10.3390/pathogens9040310>

DJABIR, Y. Y. *et al.* Potential roles of *Kleinhovia hospita* L. leaf extract in reducing doxorubicin acute hepatic, cardiac and renal toxicities in rats. **Pharmacognosy research**, v. 9, n. 2, p. 168, 2017.

FALKOWSKY, M. *et al.* Towards the optimization of botanical insecticides research: *Aedes aegypti* larvicidal natural products. French Guiana, **Acta Tropica**, v. 201, 2020.

FREITAS, A. F. S. *et al.* Toxicity assessment and antinociceptive activity of an ethanolic extract from *Croton blanchetianus* (Euphorbiaceae) leaves. **South African Journal of Botany**, v. 133, p. 30-39, 2020.

ISLAM, M. T. *et al.* Effects of nerol on paracetamol-induced liver damage in Wistar albino rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 140, p. 111732, 2021.

JACOBS, E. *et al.* Cuticular profiling of insecticide resistant *Aedes aegypti*. **Scientific Reports**. v. 13 (1), p. 10154, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36926-3>.

KAGUNYA, E. W.; KAINGU, C. K.; MBARIA, J. M. Toxicidade oral aguda e subaguda e perfil fitoquímico da planta *Croton menyharthii* do Condado de Tana, Quênia. **Descoberta Fitomedicina**, v. 7, n. 3, p. 118-127, 2020.

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**. v. 8(6), p. 2948, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002948>

KRAEMER, M. *et al.* Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 5, p. 854 - 863, 2019. DOI: 10.1038/s41564-019-0376-y.

LIMA, G. P. G. *et al.* Outras atividades inseticidas de óleos essenciais de espécies de *Lippia sidoides* e *Croton* contra *Aedes aegypti* L. **Parasitology Research**, 112, 1953-1958. 2013.

LIMA, M. G. *et al.* Effect of stalk and leaf extracts from Euphorbiaceae species on *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) larvae. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 48, n.4, p. 211-214, 2006.



LIU, N. Insecticide resistance in mosquitoes: impact, mechanisms, and research directions. Annu. **Revista Brasileira de Entomologia**, v. 60, p. 537–559, 2015. <https://doi.org/10.1146/annurevento-010814-020828>.

LUCENA, M. F. A.; ALVES, M. Notas taxonômicas para Euphorbiaceae sl do Nordeste do Brasil. **Hoehnea** 37, 71-85, 2010.

MAHON, C. P. C. A. N. *et al.* Toxicological evaluation of the hydroethanolic extract of *Dilodendron bipinnatum* Radlk. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, 2014.

MEIRELES, D. R. P. *et al.* Toxicity and antitumor efficacy of *Croton polyandrus* oil against Ehrlich ascites carcinoma cells. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, p. 751-758, 2016.

MELLO, P. A. *et al.* Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura. **Revista de Medicina**, 100(2), 152-161. 2021.

NAPOLEÃO, T. H. *et al.* Insect midgut structures and molecules as targets of plant-derived protease inhibitors and lectins. **Pest Management Science**, v. 75, n. 5, p. 1212-1222, 2019.

NAGAI, K.; ODA, A.; KONISHI, H. A teanina previne a hepatotoxicidade aguda induzida pela doxorrubicina, reduzindo a resposta apoptótica intrínseca. **Toxicologia Alimentar e Química**, v. 78, p. 147-152, 2015.

NOGUEIRA, M. L. *et al.* Caracterização fitoquímica e avaliação da bioatividade do extrato etanólico de folhas de *Croton urucurana* Baillon.

CONTRIBUCIONES A LAS CIÊNCIAS SOCIALES, [S. l.], v. 16, n. 12, p. 30707–30725, 2023. DOI: 10.55905/revconv.16n.12-100. Disponível em: <https://ojs.revistacontribuciones.com/ojs/index.php/clcs/article/view/3577>. Acesso em: 25 feb. 2024.

NOGUEIRA, L. D. M. *et al.* Antinociceptive effect of the essential oil obtained from the leaves of *Croton cordiifolius* Baill.(Euphorbiaceae) in mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015.

NORRIS, E. J. *et al.* Plant essential oils synergize various pyrethroid insecticides and antagonize malathion in *Aedes aegypti*. **Medical and Veterinary Entomology**, 33(4): 453–466. 10.1111/mve.12380, 2019.

OECD- Organization for Economic Co-operation and Development. 2001. **Guideline 423**: Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method. OECD, Paris.14pp.

PIERRE, M. O. *et al.* Determination of Descriptors Which Influence the Toxicity of Organochlorine Compounds Using Qsar Method. **Chemical Science International Journal**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 1–13, 2019. DOI: 10.9734/CSJI/2019/v27i130107. Disponível em: <http://journalcsij.com/index.php/CSIJ/article/view/30107>.



PORTO, J. R. *et al.* Avaliação da função renal na doença renal crônica. **Rev Bras Anal Clin.** 49 (1) : 26-35, 2015. doi: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201500320>.

RANDAU, K. P. *et al.* Estudo Farmacognóstico de *Croton rhamnifolius* HBK e *Croton rhamnifolioides* pax & hoffm.(Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, p. 89-96, 2004.

ROCHA, A. R. S. *et al.* Extracts and fractions of *Croton* L.(Euphorbiaceae) species with antimicrobial activity and antioxidant potential. **LWT**, v. 139, p. 110521, 2021a.

ROCHA, R. R. *et al.* Comparative study of the chemical composition, antibacterial activity and synergic effects of the essential oils of *Croton tetradenius* baill. and *C. pulegioides* baill. against *Staphylococcus aureus* isolates. **Microbial Pathogenesis**, 156, 104934. 2021b.

SANTOS, S. C.; MELLO, J. C. P. Taninos. In: SIMÕES, C.M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P., MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (Ed.). *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5 ed. Porto Alegre: **Editora da UFRGS**, p. 615-656. 2004.

SANTOS, D. C. *et al.* Interação universidade-escola: uso de jogos didáticos para conhecer e prevenir o *Aedes aegypti*. **Revista Extensão & Sociedade**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 57-68, 2017.

SÁTIRO, L. N.; ROQUE, N. A família *Euphorbiaceae* nas caatingas arenosas do médio rio São Francisco, BA, Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, 22, 99-118, 2008.

SILVA, V. E. S. *et al.* Larvicide potential of genus *Croton* L.(Euphorbiaceae) in biological control of *Aedes aegypti* L.(Diptera: Culicidae). **Acta Scientiarum. Biological Sciences**, v. 42, p. 1-7, 2020.

SILVA, S. L. C. *et al.* Bioatividade do extrato etanólico do caule de *Croton linearifolius* Mull. Arg. (Euphorbiaceae) sobre *Cochliomyia macellaria* (Diptera: Calliphoridae). **Acta Veterinaria Brasilica**, Feira de Santana, v. 4, n. 4, p. 252-258, 2010.

SILVA, S. L. C. *et al.* Avaliação da atividade larvicida de extratos obtidos do caule de *Croton linearifolius* Mull. Arg. (Euphorbiaceae) sobre larvas de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae). **Biotemas**, 27(2), 79-85. 2014.

STANAWAY, J. *et al.* The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 16, n. 6, p. 712-723, 2016. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00026-8.

SULTATOS, L. Drug absorption from the gastrointestinal tract. In: *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. **Elsevier Inc.**, p. 1-2, 2007.

WALLAU, G. L. Arbovirus researchers unite: expanding genomic surveillance for an urgent global need. **The Lancet**, v. 11, e1501-2, 2023.

WILDER-SMITH, A. et al. Dengue. **The Lancet**, v. 393, n. 10169, p. 350 à 363, Jan. 2019. ISSN: 01406736. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32560-1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for Laboratory and Field Testing of Mosquito Larvicides**. Geneva, 2005.

5 Conclusão

De acordo com os resultados obtidos, o extrato etanólico das folhas de *Croton cordiifolius* demonstrou ser potencialmente promissor no que diz respeito ao controle de larvas de *Ae. aegypti*, causando 100% de mortalidade na maior concentração. Além disso, o extrato ocasionou alterações comportamentais leves e moderadas nos camundongos, contudo, não causou mortalidade dos animais.

Estudos adicionais serão realizados para identificar e quantificar os compostos bioativos do extrato etanólico, a fim de investigar as substâncias majoritárias, que poderão ser responsáveis pela atividade larvicida, assim como, para compreender o perfil toxicológico agudo, e aumentar ainda mais a segurança no uso do extrato em relação a mamíferos.

6 REFERÊNCIAS

- ACHEE, N. L. et al. Alternative strategies for mosquito-borne arbovirus control. *PLOS Negl Trop Dis*, v. 13, p. 0006822, 2019.
- Acosta M, Cañizá M, Romano M, Araujo E. Síndrome de Guillain-Barré. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina*. 2007; 168:15-18
- ANJOS, Q. Q. A., SILVA, S. L. D. C., SILVA, D. C., GUALBERTO, S. A., SANTOS, F. R., CARVALHO, M. G., & SOUSA, D. L. Composição química do óleo essencial da parte aérea de *croton tetradenius* (euphorbiaceae) e a sua bioatividade sobre o *aedes aegypti* (diptera: culicidae), em relação a diferentes períodos de coleta. *Periódico Tchê Química*, v. 15, n. 30, p. 364-379, 2018.
- AMADO, J. R. R. et al. Development, larvicide activity, and toxicity in nontarget species of the *Croton linearis* Jacq essential oil nanoemulsion. ***Environmental Science and Pollution Research***, v. 27, n. 9, p. 9410-9423, 2020.
- ARAÚJO, R. A. F., Uchôa, N. M., & Alves, J. M. B. . Influência de variáveis meteorológicas na prevalência das doenças transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti*. *Revista Brasileira de Meteorologia*, 34, 439-447. 2019
- ARAÚJO, F. M. et al. Antibacterial activity and chemical composition of the essential oil of *Croton heliotropiifolius* Kunth from Amargosa, Bahia, Brazil. ***Industrial Crops and Products***, v. 105, p. 203-206, 2017.
- ARAÚJO HRC, Carvalho DO, Ioshino RS, Costa-Da-Silva AL, Capurro ML. *Aedes aegypti* control strategies in Brazil: incorporation of new technologies to overcome the persistence of dengue epidemics. ***Insects***. 2015 jun;6(2):576-94.
- BARRETT, A. D.; 2017. Vacina viva atenuada contra febre amarela: uma vacina viva atenuada muito bem-sucedida, mas ainda temos problemas para controlar a doença. ***Vacina*** 35: 5951–5955.
- BENAVIDES-MELO, J. A., Rodríguez-Angulo, G. J., Galindo, C. Y. R., Montenegro-Coral, F. A., Coral, N. J. L., Martínez-Villota, V. A., & Chaves-Huertas, S. G. Características Clínicas Del Síndrome De Guillain-Barré En Relación A Chikungunya Y Zika: Revisión Sistemática. ***Revista Ecuatoriana de Neurología***, v. 27, n. 2, p. 39-44, 2018.
- BESERRA, E. B., Freitas, E. M. D., Souza, J. T. D., Fernandes, C. R., & Santos, K. D. Ciclo de vida de *Aedes* (Stegomyia) *aegypti* (Diptera, Culicidae) em águas com diferentes características. ***Iheringia. Série Zoologia***, v. 99, p. 281-285, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Anvisa aprova nova vacina contra a dengue:** A vacina Qdenga, da empresa Takeda, está indicada para uso entre quatro e 60 anos de idade. [Brasília]: Ministério da Saúde, 09 fev. 2024b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-no-va-vacina-para-a-dengue>. Acesso em: 20 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Sala de Apoio à Gestão Estratégica. *Situação de saúde. Microcefalia e Zika. Boletim Microcefalia. Informe Epidemiológico nº 57/2016* [página na Internet]. Brasília: MS; 2016. Disponível em: http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/Informe-Epidemiologico-n57-SE52_2016-27nov2022.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Protocolo de atendimento: mulheres em idade fértil, gestantes, puérperas e bebês com microcefalia Brasília: MS; 2015.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 16, n. 2, p. 113-118, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Chikungunya : manejo clínico. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017; ISBN 978-85-334-2494-4 acesso: [chikungunya manejo clinico.pdf \(saude.gov.br\)](http://chikungunya-manejo-clinico.pdf) 27 nov 2023.

CAPURRO, Margareth. Saiba porque o *Aedes aegypti* é tão eficaz para transmitir doenças. Disponível em: <http://g1.globo.com/bemestar/noticia/2016/01/saiba-por-que-o-aedes-aegypti-e-tao-eficaz-para-transmitir-doencas.html>. Acesso em: 13 de ago de 2023.

CAVALCANTI, D. F. G et al. Aspectos e potencialidades biológicas do gênero *Croton* (Euphorbiaceae). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 7, p. 45931-45946, 2020.

CARPENTER, G. H. 2005. The life-story of insects, 0 ed. **Cambridge University Press**, EUA

CIBILIS L, Cerisola A, Capote G, Ferreira C, Rodriguez N. Síndrome de Guillain-Barré. Doze anos de experiência. *Arco Pediatr Urug*. 2015; 86(3):176-86.

CONSOLI, R. A. G. B., e R. L. Oliveira. 1994. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**, 1.ed. Fiocruz, BR

COSME, L. V. et al. Evolution of kdr haplotypes in worldwide populations of *Aedes aegypti*: Independent origins of the F1534C kdr mutation. **PLOS Negl Trop Dis**, v. 14, p. 0008219, 2020.

CRONQUIST A. An integrated system of classification of flowering plants. New York: Columbia University Press; 1981.

DA SILVA, S; OLIVEIRA SILVA MARTINS, D; JARDIM, A. C. G. A review of the ongoing research on zika virus treatment. **Viruses**, v. 10, n. 5, p. 255, 2018.

DE BRITO VASCONCELOS, R., Carlos, T. D., de Souza Aguiar, R. W., & Cavallini, G. S. AVALIAÇÃO DO ÁCIDO PERACÉTICO COMO LARVICIDA DE *Aedes aegypti*. **DESAFIOS-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial, p. 136-143, 2020.

DE LIMA, L. P., DA SILVA, E. M; DE SOUZA, A. S. B. *Aedes aegypti* e doenças relacionadas: Uma revisão histórica e biológica. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, n. 3, p. 3429-3448, 2021.

DE LIRA, Elder Cunha et al. O Marmeleiro (*Croton* sp.) e os seus arredores: manejo e oportunidades de utilização na produção florestal. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 11, p. 27147-27160, 2019

DE MELLO, N. P., de Carvalho, A. C. C., da Silva Santarossa, M. A., Machado, A. A., & Neto, J. G. M. Toxicidade aguda e risco ambiental do malathion aplicado em nebulização contra *Aedes aegypti* para organismos aquáticos. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 4, n. 1, p. 571-578, 2021.

DE OLIVEIRA, B. M.; COIMBRA, C. C. B. E. *Euphorbia Tirucalli*: No Tratamento Complementar do Câncer. **Revista UNINGÁ Review**, v. 20, n. 3, 2018.

DE OLIVEIRA, G. R., de Brito Fernandes, G. S. F., dos Santos, G. P., Góes, K. O., de Sousa, N. A., & Ferreira, P. D. A. Tratamento fisioterapêutico na síndrome de Guillain-Barré. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e4111931446-e4111931446, 2022.

DIAS, P. R. C. D. O., Bittencourt, J. V., Rio, J. P. M. D., Reis, F. J. J. D., Oliveira, L. A. S. D., & Nogueira, L. A. C. Interferência da dor, sintomas do tipo neuropático, intensidade da dor e sintomas de sensibilização central afetam negativamente a capacidade funcional dos indivíduos após a febre Chicungunha: estudo transversal. **BrJP**, v. 6, p. 139-144, 2023.

DINIZ, Debora Vírus Zika e mulheres. Cadernos de Saúde Pública [online]. 2016, v. 32, n. 5 [Acessado 27 Novembro 2022], e00046316. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00046316>>. Epub 13 Maio 2016. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00046316>.

(DIVE) Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Vigilância e controle do *Aedes aegypti* orientações técnicas para pessoal de campo. 2019.

(<http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/DengueManual-Visualizacao.pdf>).

DOS SANTOS ALVES, Iasmine Andreza Basilio et al. Chemical composition, antioxidant and topical anti-inflammatory activities of *Croton cordiifolius* Baill.(Euphorbiaceae). **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 11, n. 2, p. 22-33, 2017.

DOS SANTOS PINHEIRO, M. J.; DOS SANTOS, J. D. S. G.; DANTAS, L. A. Utilização do paracetamol no tratamento da dengue e o comprometimento do fígado: revisão. **Brazilian Journal of Science**, v. 2, n. 4, p. 32-40, 2023.

FÉLIX, V. P. D. S. R., e A. M. D. Farias. Microcefalia e dinâmica familiar: a percepção do pai frente à deficiência do filho. *Cadernos de Saúde Pública*. 34: 0022-0316. 2019.

FERREIRA M.L.B., Cavalcanti C.G., Coelho C.A., Mesquita, S.D. Manifestações neurológicas de dengue: estudo de 41 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2005 jun;63(2B):488-93.

FRANÇA GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, Nunes ML, Castro MC, Serruya S, Silveira MF, Barros FC, Victora CG. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 live births with complete investigation. *Lancet* 2016; 388:891-897.

FONTENILLE, D., & Powell, J. R. From anonymous to public enemy: how does a mosquito become a feared arbovirus vector?. **Pathogens**, v. 9, n. 4, p. 265, 2020.

GONÇALVES SPLETOZER, Aline et al. Plantas com potencial inseticida: enfoque em espécies amazônicas. **Ciência Florestal (01039954)**, v. 31, n. 2, 2021.

GÓMEZ A, Moreno C. Síndrome de Guilláin-Barré em UTI. [2016]; Disponível em: <http://www.acnweb.org/guia/g6cap8.pdf>. acesso: 08 dez 2023.

HARBACH, R.E. & PEYTON, E.L. (1993) Morphology and evolution of the larval maxila and its importance in the classification of the Sabethini (Diptera: Culicidae). *Mosq. System.*, 25:1-16.

KHOURY V. J, Camilo P. R. Chikungunya virus (CHIKV): what can be expected after the acute phase? *Reumatol Clin*. 2016;12(1):1-3. PMid:26781826. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.12.002>

KRAEMER, M. U., M. E. Sinka, K. A.; Duda, A. Q.; Pereira, F. M.; Oliveira, C. M.; Oliveira, C. G.; Pereira, R. G.; Carvalho, G. E.; Coelho, W. Van Bortel, et al. 2015. **A distribuição global dos vetores de arbovírus *Aedes aegypti* e *Ae. albopictus***. *Elife* 4: e08347.

LAKSHMI,K.V et al. Synergistic effect of *Croton bonplandianum* Baill. with Cypermethrin and Lambda-cyhalothrin against *Aedes aegypti* Linn, a Dengue fever vector. **South African Journal of Botany**, v. 140, p. 103-109, 2021.

LINDSAY, S. W., A. Wilson, N. Golding, T. W. Scott e W. Takken. 2017. Melhoria do ambiente construído em áreas urbanas para controle de doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*. *Touro. Órgão Mundial da Saúde*. 95: 607.

LOCATELLI, G. O. Controle Biológico como Ferramenta para o Desenvolvimento Sustentável: Para Aumentar a Distribuição e a Geração de Renda. In: KESWANI, C. (Orgs). **Bioeconomia para o Desenvolvimento Sustentável**. Singapura: Springer, 2020

NOBRE A, Antezana D, Tauil PL. febre amarela e dengue no Brasil: epidemiologia e controle. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1994;27 Supl 3:59-66.

MANRIQUE-SAIDE P, Che-Mendoza A, Barrera-Perez M, Guillermo-May G, Herrera-Bojorquez J, Dzul-Manzanilla F, et al. Use of insecticide-treated house screens to reduce infestations of dengue virus vectors, Mexico. *Emerg Infect Dis* 2015 fev;21(2):308-11.

MARBÁN-CASTRO, E., Goncé, A., Fumadó, V., Romero-Acevedo, L., & Bardají, A. Zika virus infection in pregnant women and their children: A review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 265, p. 162-168, 2021.

MARQUES C. D. L, Duarte A. L. B.P., Ranzolin A, Dantas A.T. , Cavalcanti N.G., Gonçalves R. S. G., et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para diagnóstico e tratamento da febre chikungunya. Parte 1-Diagnóstico e situações especiais. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57:(S2):S421-S437.

MASMEJAN, S., Musso, D., Vouga, M., Pomar, L., Dashraath, P., Stojanov, M., ... & Baud, D. Zika virus. **Pathogens**, 9(11), 898. 2020.

MAYER, S. V., R. B.; Tesh e N. Vasilakis. 2017. O surgimento de doenças virais transmitidas por artrópodes: uma perspectiva global sobre dengue, chikungunya e zika. **Acta Trop**. 166: 155–163.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª edição SérieA. Normas e Manuais Técnicos. Brasília - DF 2005. Disponível em: Inicio.indd (saude.es.gov.br)acesso: 17 setembro de 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2020. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes* (dengue, chikungunya e Zika), semanas epidemiológicas 01 a 03. Boletim Epidemiológico. 51: 1-16.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Diretrizes nacionais para a prevenção e controle de epidemias de dengue. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

MUNDIM-POMBO, A. P. M., Carvalho, H. J. C. D., Rodrigues Ribeiro, R., León, M., Maria, D. A., & Miglino, M. A. *Aedes aegypti*: egg morphology and embryonic development. **Parasites & Vectors**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2021.

MUSSO, D., & Gubler, D. J. Zika vírus. *Revisões de microbiologia clínica*, v. 29, n. 3, p. 487-524, 2016.

MUSSO, D; KO, A. I.; BAUD, D. Zika virus infection—after the pandemic. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 15, p. 1444-1457, 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Atualização Epidemiológica Febre amarela na Região das Américas 25 de abril de 2023. Disponível em: [https://www.paho.org/pt/documentos/Atualização Epidemiológica - Febre amarela na Região das Américas - 25 de abril de 2023 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde \(paho.org\)](https://www.paho.org/pt/documentos/Atualização%20Epidemiológica%20-%20Febre%20amarela%20na%20Região%20das%20Américas%20-%2025%20de%20abril%20de%202023%20-%20OPAS/OMS%20|%20Organização%20Pan-Americana%20da%20Saúde%20(paho.org):%20acesso:%2017%20setembro%20de%202023): acesso: 17 setembro de 2023.

PALMA, A; O, Miguel. Diagnóstico da dengue. 2021. Disponível em: <http://www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?UseActiveTemplate=espanol&infoid=1429&sid=8>. Acesso em: 05 de Dez de 2023.

ROCHA, A. P., Barboza, M. L., & Speciali, D. S. (2017). Atuação da fisioterapia na reabilitação de paciente com Síndrome de Guillain-Barré. *Fisioter Bras*, 18(6), 778-87.

RUGA M, Padrón A. Síndrome de Guillain-Barré. *Rev. Cubana Med Milit.* 2003; 32(2);137-42.

SALES, J. B. R. et al. Population study of the *Aedes aegypti* mosquito and measures of intervention in the field with use of essential oil of *Croton rhamnifolioides* with deterrent effect. **Periódico Tchê Química**, v. 16, n. 32, p. 1017-1028, 2019.

SANGHI, SUNIT.; KISSOON, N.; BANSAL, A. Dengue e dengue hemorrágica: Aspectos do manejo na unidade de terapia intensiva. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S002175572007000300004&script=sci_arttext&lng=en. Acesso em: 21 de nov de 2023

SANTOS, P. É. M. DOS et al. Contact toxicity of essential oil of *Croton pulegioides* baill on *Sitophilus zeamais* motschulsky. **Revista Caatinga**, [s.l.], v. 32, n. 2, p. 329–335, abr./jun. 2019.

SAÚDE. Monitoramento dos casos de Arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes* (dengue, chikungunya e Zika). *Bol Epidemiológico Arboviroses*. 2021;51(24):1-13.

SÁTIRO, L. N., & Roque, N. The family Euphorbiaceae on the sand dunes of the middle São Francisco River, Bahia State, Brazil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 22, p. 99-118, 2008.

SILVA, J. S; SALES, M. F; CARNEIRO-TORRES, D. S.O gênero cróton(euphorbiaceae) na microrregião do vale do Ipanema, Pernambuco, Brasil.**Rodriguésia**, v. 60, n. 4, p. 879-901, 2009.

SILVA, F. L. A; OLIVEIRA, R. A.G; ARAÚJO, E.C. Uso de plantas medicinais pelos idosos em uma Estratégia de Saúde da Família. **Rev.Enferm UFPE OnLine**. v. 2, nº1, p.9-16,2008;

SILVA, Mateus Miranda. Flora do parque estadual do juquery: o gênero croton l.(euphorbiaceae). 2021.

SILVA, Ellen Tayanne Carla da et al. Análise espacial da distribuição dos casos de dengue e sua relação com fatores socioambientais no estado da Paraíba, Brasil, 2007- 2016. *Saúde em Debate*, Rio de Janeiro, v. 44, p. 465-477, 2020.

SILVA, A. L. P.; SPALDING, S. M. Vírus zika-Epidemiologia e diagnóstico laboratorial. 2018 Disponível em: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/2357>. Acesso em: 27 de set de 2023

SOPER FL. The 1964 status of *Aedes aegypti* eradication and yellow fever in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 1965 nov;14(6):887-91.

SOUSA, D. L. **POTENCIAL REPELENTE DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE Croton tetradenius (EUPHORBIACEAE) SOBRE Aedes aegypti LINN.(DIPTERA: CULICIDAE)**. 2021.

SOUZA, R. C., Silva, A. A., & Lunas, D. A. L. Mapeamento da ocorrência do *Aedes aegypti* na Região Nordeste de Anápolis (GO) em 2017. **Revista Cereus**, v. 12, n. 2, p. 90-103, 2020.

STAPLES JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. **Clin Infect Dis**. 2009;49(6):942-8. PMID:19663604. <http://dx.doi.org/10.1086/605496>

SUMAN, D. S., Shrivastava, A. R., Pant, S. C., & Parashar, B. D. Differentiation of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) with egg surface morphology and morphometrics using scanning electron microscopy. **Arthropod Structure & Development**, v. 40, n. 5, p. 479-483, 2011.

TEIXEIRA, G. A., Dantas, D. N. A., Carvalho, G. A. F. D. L., Silva, A. N. D., Lira, A. L. B. D. C., & Enders, B. C. Análise do conceito síndrome congênita pelo Zika vírus. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, p. 567-574, 2020.

THOMPSON, R. et al. A review of the economic evidence of *Aedes* arboviruses and *Aedes*-borne arboviral disease prevention and control strategies. **Expert Rev Vaccines**, v. 19, p. 143-162, 2020.

TRITSCH SR, Encinales L, Pachco N, Cadena A, Cure C, McMahon E, Watson H, Porras Ramirez A, Mendoza AR, Li G, Khurana K, Jaller-Raad JJ, Castillo SM, Barrios Taborda O, Jaller-Char A, Echavez LA, Jiménez D, Gonzalez Coba A, Alarcon Gomez M, Ariza Orozco D, Bravo E, Martinez V, Guerra B, Simon G, Firestein GS, Chang AY. Chronic Joint Pain 3 Years after Chikungunya Virus Infection Largely Characterized by Relapsing-remitting Symptoms. **J Rheumatol**. 2020; 47(8):1267-74.

VALLE, D.; Pimenta, D. N.; Aguiar, R.; Epidemiologia e Serviços de Saúde. 25(2),419-422. 2016.

WALKER T, Johnson PH, Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Frentiu FD, McMeniman CJ, et al. The wMel *Wolbachia* strain blocks dengue and invades caged *Aedes aegypti* populations. **Nature**. 2011 ago;476(7361):450-3.

WANG, W. H., Urbina, A. N., Chang, M. R., Assavalapsakul, W., Lu, P. L., Chen, Y. H., & Wang, S. F. Dengue hemorrhagic fever—A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 6, p. 963-978, 2020.

WONG S.S.; Poon R. W.; Wong S.C. Zika virus infection-the next wave after dengue? **J Formos Med Assoc** 2016; 115(4):226-242.

Zanluca, C., V. C. A. Dmelo, A. L. P. Mosimann, G. I. V. D. Santos, C. N. D. D. Santos, e K. Luz. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 110: 569-572. 2015

World Health Organization. Chemical methods for the control of vectors and pests of public health importance [Internet]. Geneve: World Health Organization; 1996. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/63504/1/WHO_CTD_WHOPES_97.2.pdf

YEAP H.L, Mee P, Walker T, Weeks A. R, O'Neill S. L, Johnson P, et al. Dynamics of the "popcorn" *Wolbachia* infection in outbred *Aedes aegypti* informs prospects for mosquito vector control. **Genetics**. 2011 fev;187(2):583-95.

ZARA, A. L. D. S. A., Santos, S. M. D., Fernandes-Oliveira, E. S., Carvalho, R. G., & Coelho, G. E. Estratégias de controle do *Aedes aegypti*: uma revisão. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, p. 391-404, 2016.

ZULUAGA M, Vanegas D. O vírus Chikungunya na Colômbia: aspectos clínicos, epidemiológicos e revisão da literatura. *IATREIA*. 2016; 29(1):65-74

7 ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: 2126 8842
ceua@ufpe.br

Recife, 15 de fevereiro de 2024

Ofício nº 01/24

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: **Prof. Ivone Antonia de Souza,**

Departamento de Antibióticos

Processo nº0039/2023

Certificamos que a proposta intitulada **“Avaliação fitoquímica e toxicológica dos extratos das folhas de Croton cordiifolius Baill. Sobre Aedes aegypti e Mus musculus”**, registrado como **nº0039/2023** sob a responsabilidade da **Prof Ivone Antonia de Souza**, Que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 19/12/2023

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	07/02/2024 a 30/04/2025
Espécie/linhagem/raça	Camundongos heterogêneos
Nº de animais	48 animais
Peso/Idade	25 – 30 g / 8-12 semanas
Sexo	Fêmea (48)
Origem: Biotério de Criação	Biotério do Departamento de Antibióticos da UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Biotério do Departamento de Antibióticos da UFPE

Atenciosamente

ANEXO B - FICHA DE IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA



HERBÁRIO IPA – DÁRDANO DE ANDRADE LIMA FICHA DE IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA

FIB N° 26/2021

	N° de Tombo	Nome popular	Família	Nome Científico	Identificada por
1	93949	-	Euphorbiaceae	<i>Croton cf. cordifolius</i> Baill.	F. Gallindo

Dr^a Rita de Cássia Pereira
Curadora do Herbário IPA

Consulta: Marcela Albuquerque de Oliveira tel.:

Procedência: PE – Limoeiro – Data da Coleta: 13.06.2021

Arbusto com espinhos, cerca de 6 m de altura; flores brancas, frutos verdes.

Coletor: a mesma

Determinada em: 24/11/2021

Obs.: Material botânico em estudo na UFPE – para fim de pesquisa em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Prof^a Dra. Ivone Souza.

Resultado encaminhado por e-mail: marcela_albuquerque0202@hotmail.com em 24/11/2021.

Instituto Agronômico de Pernambuco - IPA

Vinculado à Secretaria de Agricultura e Reforma Agrária
Av. Gal. San Martin, 1371 – Bongi – 50761-000 – Recife – PE – C.P. 1022
CNPJ 10.912.293/0001-37 – PABX: (81) 3184-7200 – Fax: (81) 3184-7211
Home Page: www.ipa.br / E-mail: ipa@ipa.br

IPA – 77 anos semeando conhecimento