



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
DEPARTAMENTO DE OCEANOGRAFIA E LIMNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E MEIO
AMBIENTE

ALEXANDRE NAVA FABRI

**EFEITO LARVICIDA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DAS CASCAS DE *Citrus aurantium*
L. E *Citrus aurantifolia* SWINGLE COMO INSTRUMENTO DE COMBATE ÀS
LARVAS DO MOSQUITO *Aedes aegypti* NA ILHA DE SÃO LUÍS (MA)**

São Luís - MA

2024

ALEXANDRE NAVA FABRI

**EFEITO LARVICIDA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DAS CASCAS DE *Citrus aurantium*
L. E *Citrus aurantifolia* SWINGLE COMO INSTRUMENTO DE COMBATE ÀS
LARVAS DO MOSQUITO *Aedes aegypti* NA ILHA DE SÃO LUÍS (MA)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA) da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do grau de Mestre em Desenvolvimento e Meio Ambiente.

Orientador(a): Prof. Dr. Victor Elias
Mouchrek Filho

São Luís - MA

2024

ALEXANDRE NAVA FABRI

**EFEITO LARVICIDA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DAS CASCAS DE *Citrus aurantium*
L. E *Citrus aurantifolia* SWINGLE COMO INSTRUMENTO DE COMBATE ÀS
LARVAS DO MOSQUITO *Aedes aegypti* NA ILHA DE SÃO LUÍS (MA)**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio
Ambiente (PRODEMA) da Universidade
Federal do Maranhão para obtenção do grau
de Mestre em Desenvolvimento e Meio
Ambiente.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Victor Elias Mouchrek Filho (Orientador)
Doutorado em Química (USP)
Universidade Federal do Maranhão

Prof.^a Dr.^a Maria Da Glória Almeida Bandeira
Doutorado em Biologia de Água Doce e Pesca (INPA)
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Leonardo Silva Soares
Doutorado em Desenvolvimento e Meio Ambiente (UFPI)
Universidade Federal do Maranhão

Nava Fabri, Alexandre.

EFEITO LARVICIDA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DAS CASCAS DE
Citrus aurantium L. E Citrus aurantifolia SWINGLE COMO INSTRUMENTO
DE COMBATE ÀS LARVAS DO MOSQUITO Aedes aegypti
NA ILHA DE SÃO LUÍS MA / Alexandre Nava Fabri. - 2024.
80 p.

Orientador(a): Victor Elias Mouchrek Filho. Dissertação (Mestrado) -
Programa de Pós-graduação em
Desenvolvimento e Meio Ambiente, Universidade Federal do Maranhão, São
Luís, Maranhão, 2024.

1. Aedes aegypti. 2. Citrus. 3. Óleo essencial. I.
Mouchrek Filho, Victor Elias. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sua infinita generosidade.

Aos meus pais e familiares, pelo amor que sempre me foi dado.

À minha avó, Lenita de Oliveira Nava, *in memoriam*, por sempre incentivar e ensinar muito sobre a vida.

Aos meus amigos pelo carinho, sorrisos e apoio nos momentos difíceis.

À toda a equipe do Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleos Essenciais (LOEPAV/UFMA), pela ajuda, apoio e ensinamentos durante os experimentos e demais atividades realizadas ao longo dos anos do mestrado.

Aos meus professores de pesquisa e graduação, em especial Ivone Garros e Juliana Santos, por todo os aprendizados, vivências e amizade.

Ao meu orientador, Victor Moucherek Filho, pelo incentivo, conhecimento e experiência, que me permitiram a conclusão deste trabalho.

À FAPEMA pelo apoio financeiro e a UFMA pela estrutura que garantiram a execução deste estudo.

“Shakti (potência) é constituída pelo equilíbrio perfeito de três aspectos ou forças: a Força do saber, a Força da vontade e a Força da ação. Estas três forças compõem o tridente de Shiva (consciência).”
(Yogarāja, mestre tântrico indiano, séc. 11.)

Resumo

Neste estudo, investigou-se a atividade larvica dos óleos essenciais (OEs) extraídos dos epicarpos dos frutos de *Citrus aurantium* (laranja da terra) e *Citrus aurantifolia* (lima ácida) em larvas de mosquito *Aedes aegypti*. Os OEs foram obtidos por hidrodestilação. A avaliação da toxicidade dos OEs foi realizada por meio de bioensaio com *Artemia salina* Leach, enquanto a atividade larvica contra *Aedes aegypti* foi posteriormente investigada. Análises estatísticas foram conduzidas utilizando o método Probit. Os resultados indicaram que as concentrações letais de 50% (CL50) para o ensaio de toxicidade foram de 251,2 mg L⁻¹ para *Citrus aurantium* e *Citrus aurantifolia*, sugerindo a atoxicidade desses OEs. Na avaliação da atividade larvica, observou-se uma mortalidade significativa das larvas de *Aedes aegypti* em concentrações de 10-100 mg L⁻¹. As CL50 foram quantificadas em 38,2 mg L⁻¹ e 41,7 mg L⁻¹ para *Citrus aurantium* e *Citrus aurantifolia*, respectivamente. Estes resultados destacam o potencial dos OEs avaliados como agentes larvicidas contra *Aedes aegypti*, o que pode contribuir para estratégias de controle dessa espécie de mosquito vetor de doenças tropicais, como a dengue.

Palavras-chave: *Artemia*; Larvae; *Aedes aegypti*.

Abstract

This study investigated the larvicidal activity of essential oils (EOs) extracted from the epicarps of *Citrus aurantium* (bitter orange) and *Citrus aurantifolia* (lime) fruits against *Aedes aegypti* larvae. The toxicity assessment of the EOs was conducted through bioassay with *Artemia salina* Leach, while the larvicidal activity against *Aedes aegypti* was subsequently investigated. Statistical analyses were performed using the Probit method.

The results indicated that the 50% lethal concentrations (LC50) for the toxicity assay were 251.2 mg L⁻¹ for both *Citrus aurantium* and *Citrus aurantifolia*, suggesting the non-toxicity of these EOs. In the evaluation of larvicidal activity, significant mortality of *Aedes aegypti* larvae was observed at concentrations of 10-100 mg L⁻¹. The LC50 values were quantified at 38.2 mg L⁻¹ and 41.7 mg L⁻¹ for *Citrus aurantium* and *Citrus aurantifolia*, respectively. These findings highlight the potential of the evaluated EOs as larvicidal agents against *Aedes aegypti*, which may contribute to strategies for controlling this species of mosquito vector of tropical diseases such as dengue.

Key words: *Artemia*; Larvae; *Aedes aegypti*.

SUMÁRIO

I CONSIDERAÇÕES INICIAIS	9
1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Justificativa	11
1.2 OBJETIVOS	12
1.2.1 Objetivo Geral	12
1.2.2 Objetivos Específicos	12
II FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
2.1 O poder das plantas	13
2.2 Estudos anteriores	13
2.3 Plantas Medicinais: usos terapêuticos e composição química	15
2.4 Toxicidade e produtos naturais	17
2.5 Óleos essenciais: propriedades e aplicações	19
2.6 Gênero <i>Citrus</i>	21
2.7 <i>Citrus aurantium</i>	23
2.8 <i>Citrus aurantifolia</i>	24
2.9 Política de Aproveitamento de Resíduos de Plantas Alimentícias	25
2.10 Saneamento urbano: desafios e perspectivas para o desenvolvimento sustentável	27
2.11 Doenças tropicais negligenciadas	29
2.11.1 Doenças tropicais negligenciadas: arboviroses	31
2.12 <i>Aedes aegypti</i>	32
2.13 Efeito larvícida de produtos naturais	34
III CAPÍTULO 1	37
RESUMO	37
3.1 INTRODUÇÃO	38
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS	39
3.2.1 Área de estudo	39
3.2.2 Coleta e identificação de material vegetal	40
3.2.3 Extração de óleos essenciais	40
3.2.4 Coleta e identificação dos ovos de <i>Aedes aegypti</i>	40
3.2.5 Atividade larvícida contra <i>Aedes aegypti</i>	41
3.2.6 Toxicidade	41
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
3.3.1 Toxicidade	42
3.3.2 Atividade larvícida	43
4. Considerações finais	45
5. Referências	46
IV CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
V REFERÊNCIAS	53
VI ANEXO	66
VII APÊNDICE	68

I. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esse documento de Dissertação de Mestrado foi elaborado na forma de Artigo Científico, o qual foi submetido ao periódico **Ciência e Natura** (Qualis Capes A3) no ano de 2024.

As metodologias e experimentos utilizados neste estudo foram realizados por Alexandre Nava Fabri, com auxílio da equipe do Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleos Essenciais (LOEPAV/UFMA) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), durante o desenvolvimento da sua dissertação de mestrado Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA) da Universidade Federal do Maranhão. No artigo, é apresentada e discutida a atividade larvicida dos óleos essenciais obtidos a partir dos epicarpos dos frutos de *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* frente às larvas do vetor *Aedes aegypti*, como uma alternativa sustentável, economicamente viável e ambientalmente correta, quando comparada aos tradicionais inseticidas.

Somada a essas **I. Considerações Iniciais** e **II. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**, este documento segue com o **III. Capítulo 1**, constando, na íntegra, o artigo científico submetido, seguido das **IV. Considerações Finais**, e as **Referências** e **Anexos**

1. INTRODUÇÃO

O mosquito *Aedes aegypti* é um vetor de arboviroses de grande importância epidemiológica, apresentando grande abrangência geográfica e tendo a sua distribuição e expansão influenciada por diversos fatores, como falta de saneamento básico, aumento da ocupação urbana, ausência de infraestrutura urbana, armazenamento inadequado de água, disposição inadequada de resíduos sólidos, entre outros (Moyses & Bonatti, 2021).

Arboviroses são consideradas doenças infecciosas de grande impacto na saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento, e o seu monitoramento tem sido constante nas Américas e demais regiões tropicais do planeta, com ênfase em casos de Dengue, Chikungunya, Febre Amarela e Zika. A presença dessas doenças no Brasil, um país onde a Dengue é considerada endêmica, representa um grande desafio para a saúde pública, já que ainda não existem vacinas ou tratamentos antivirais específicos (Viana et al., 2018). Dessa forma, os programas nacionais de controle de arboviroses concentram suas atividades nas ações de controle do vetor, a fim de reduzir os casos de infecção no país (Chang et al., 2011).

Neste sentido, plantas de diversas espécies têm sido usadas ao longo da história no controle biológico de vetores, sendo fontes de componentes biologicamente ativos, usados na produção de produtos naturais, drogas e remédios (Simões et al. 2017). Além disso, a grande necessidade de novos produtos larvicidas, assim como a busca por alternativas no controle de mosquitos, em especial as de origem natural, sustentável, não poluente e que não apresentem riscos às outras espécies, tem levado à experimentação de espécies vegetais que apresentem constituintes com potencial larvicida, pupicida, ovicida ou repelente para vetores de arboviroses (Shalan et al., 2005; Nerio et al., 2009; Pavela, 2015; Kishore et al., 2011; Ghosh et al., 2012).

Coincidentemente, muitas espécies vegetais cultivadas para consumo humano apresentam propriedades bioativas com potencial farmacológico, podendo ser usadas em pesquisas bioprospectivas. É o caso das espécies *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* Swingle, conhecidas popularmente como Laranja-da-Terra e Lima Ácida. Usadas na alimentação e medicina tradicional das comunidades do Maranhão, as espécies apresentam considerável produção de óleos essenciais, característica comum na família das rutáceas, em especial o gênero *Citrus*, onde outras espécies comprovadamente apresentaram potenciais larvicidas, farmacológicos, antioxidantes e antimicrobianos (Alsaadawi et al., 1985; Akhlaghi et al., 2011; Craske et al., 2005; Enejoh et al., 2019;

Jain *et al.*, 2020; Lagha-Benamrouche & Madani, 2013; Lin *et al.*, 2019; Suntaret *al.*, 2018; Tundis *et al.*, 2012). Dessa forma, o presente estudo visa avaliar a atividade larvicide dos óleos essenciais obtidos a partir do epicarpo dos frutos de *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* Swingle, frente as larvas de *Aedes aegypti*.

1.1 Justificativa

A falta de planejamento urbano e o desenvolvimento desordenado de bairros de periferia nas cidades brasileiras, em especial no Estado do Maranhão, trouxe uma série de problemas estruturais, de aplicação dos serviços de saneamento básico e, conseqüentemente, de saúde pública. Alguns exemplos são a ausência de rede de esgotamento, levando ao direcionamento dos efluentes para os corpos hídricos; descarte inadequado de resíduos sólidos, que promovem o surgimento de vetores de doenças infecciosas; falta de rede de abastecimento de água potável, que leva os moradores a realizarem armazenamento inadequado dos recursos hídricos; baixa escolaridade, falta de acesso à informação e desconhecimento acerca das arboviroses.

Aliado a estes fatores, há a presença do mosquito *Aedes aegypti*, transmissor de doenças infecciosas como Dengue, Chikungunya, Febre Amarela e Zika, que se beneficia destas condições para procriar e se estabelecer nestes ambientes. A presença humana, juntamente às condições sócio-ambientais das cidades e comunidades brasileiras, garante as condições necessárias para que as arboviroses permaneçam como um problema de saúde pública a nível nacional, sendo de suma importância o combate aos vetores das doenças, através do uso de substâncias larvicidas, ovicidas, pupicidas ou repelentes, para barrar o avanço destas doenças.

As plantas das espécies *Citrus aurantium* (laranja da terra) e *Citrus aurantifolia* Swingle (Lima Ácida) são tradicionalmente cultivadas pela população maranhense, que vê nas mesmas fontes de alimento e remédios da medicina popular, o que despertou atenção para a elaboração do presente estudo. Caso comprovada a atividade larvicide dos óleos essenciais dos epicarpes dos frutos destas espécies, existirão opções viáveis e acessíveis dos pontos de vista ambiental e econômico para o combate da expansão das infecções transmitidas por *Aedes aegypti*, através da interrupção do ciclo de vida do vetor, impedindo o surgimento de novos casos.

1.2 OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar a atividade larvicida dos óleos essenciais obtidos a partir do epicarpo dos frutos de *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* Swingle sobre as larvas de *Aedes aegypti*, para combate e controle deste vetor de arboviroses de grande importância epidemiológica em regiões tropicais do planeta.

Objetivos Específicos

- Verificar o efeito dos óleos essenciais obtidos a partir dos frutos de *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* Swingle sobre a mortalidade das larvas de *Aedes aegypti*;
- Quantificar a concentração letal 50% para ação larvicida dos óleos essenciais dos frutos de *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* Swingle frente *Aedes aegypti*;
- Classificar o perfil de toxicidade dos óleos essenciais dos frutos de *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* Swingle por letalidade frente *Artemia salina* Leach.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O poder das plantas

As plantas possuem papel fundamental para a vida no planeta e estão presentes tanto no mundo natural, onde constituem a base da teia alimentar, atuam como produtoras oxigênio, capturam gás carbônico e estruturam habitats, quanto no meio artificial, onde são subsídio para as indústrias alimentícias, farmacêuticas, têxteis, além de atuarem em composições paisagísticas e contribuem para a qualidade de vida humana de diversas formas (Malik, 2021). Mais de 300.000 espécies de plantas já foram catalogadas, muitas delas se tornando parte de cadeias de produção, sendo utilizadas tanto por grandes empresas multinacionais quanto por pequenos produtores artesanais em comunidades isoladas. Sua história, apesar de muito anterior, se entrelaça com a história humana, conduzindo à avanços na alimentação, na criação de cidades e reinos, sendo um

importante fator motivador para as grandes navegações, a revolução industrial e, mais recentemente, a revolução verde, além de seu uso ancestral como medicamento para tratar diversas enfermidades (Malik, 2021).

Neste ponto, pode-se destacar que, desde tempos remotos, o uso de plantas para a extração de substâncias de importância médica e farmacológica tem se mostrado presente em todas as culturas e sociedades humanas ao longo da história (Malik, 2021). Desde os povos ameríndios, as populações da Europa e África, assim como nas medicinais tradicionais da Ásia, se destacando a Medicina Chinesa e Indiana (Ayurveda), a busca por estes componentes derivados do metabolismo secundário vegetal tem levado à descoberta de novos tratamentos e compostos com atividade farmacológica relevante, em especial os óleos essenciais (Malik, 2021).

Neto *et al.* (2021) considera que óleos essenciais podem ser definidos como o conjunto de compostos químicos voláteis e odoríferos, majoritariamente constituídos de terpenoides, provenientes do metabolismo secundário das plantas. Já Andrade *et al.* (2021) são mais específicos em sua definição ao considerar que os óleos essenciais são moléculas voláteis extraídas de materiais aromáticos vegetais, como flores, folhas, sementes, lenha, cascas e raízes.

A extração em laboratório destes óleos essenciais, ricos em componentes bioativos e voláteis se dá principalmente por hidrodestilação e a análise dos seus compostos é realizada por meio de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), conforme descrito mais detalhadamente no item 4 deste estudo.

2.2 Estudos anteriores

Diversos estudos já realizados pelo Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleos Essenciais (LOEPAV/UFMA) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) atestam o potencial dos componentes fitoquímicos de plantas alimentícias, medicinais e ornamentais para as mais variadas aplicações na saúde pública. Estes compostos, que são resultantes do metabolismo secundário vegetal, apresentam atividade antioxidante, larvívica, moluscívica, anti-inflamatória, cardio protetora, entre outras, podendo ser produzidos na forma de extratos ou óleos essenciais, de acordo com as características de cada planta.

Conforme demonstrado por Sousa *et al.* (2021), o óleo essencial de *Foeniculum vulgare*, popularmente conhecida como funcho, apresenta atividade larvívica para o

mosquito *Aedes aegypti*, demonstrando uma concentração letal 50% (CL50) ativa. A CL50 é um dos requisitos que a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera como ideal para o combate aos vetores de doenças tropicais negligenciadas, sendo, portanto, uma alternativa promissora na busca por novos produtos ambientalmente seguros e economicamente viáveis para o enfrentamento aos vetores de arbovírus, em especial às larvas *Aedes aegypti*.

Aguiar *et al.* (2021) comprovaram em seu estudo que o óleo essencial extraído das folhas de *Psidium guajava*, vulgarmente conhecida como goiabeira, apresentam considerável ação anti-inflamatória, devido à concentração de fenólicos totais presentes nesta espécie vegetal. A ação anti-inflamatória destes compostos fenólicos se dá através de vários mecanismos inibitórios da atividade e/ou expressão gênica dos mediadores pró-inflamatórios. Outro fator interessante é que cada um destes compostos fenólicos, assim como a ação sinérgica de vários compostos fenólicos, pode resultar em atividades anti-inflamatórias distintas, o que demonstra uma vantagem em relação aos demais fármacos, que por via de regra atuam de uma única forma. Assim, o óleo essencial das folhas de *P. guajava* apresentou atividade anti-inflamatória *in vitro* bastante satisfatória, sendo uma grande contribuição à etnofarmacologia, em especial por se tratar de uma espécie alimentícia, muito presente no Estado do Maranhão.

Em seu estudo com *Cinnamomum zeylanicum*, a canela, Neto *et al* (2021) demonstraram que o óleo essencial extraído das cascas da planta possuem atividade larvicida para *Aedes aegypti*, obtendo 100% de mortalidade das larvas após 24h de aplicação do óleo *in vitro*. Esta ação se deve à um composto chamado eugenol, principal componente do OE extraído de *Cinnamomum zeylanicum*. O uso desta espécie evidencia também a facilidade de acesso à essas substâncias por parte da população, uma vez que as cascas de canela podem ser facilmente encontradas em mercados e feiras por toda a capital maranhense.

Assim como nos estudos acima citados, várias outras espécies, vulgarmente conhecidas como manjerição, mirra, hortelã grosso etc, obtiveram comprovação científica de que os compostos vegetais produzidos pelo metabolismo secundário das plantas apresentam grande potencial para os mais diversos usos na a saúde pública, seja no combate à vetores de importância epidemiológica, como é o caso do mosquito *Aedes aegypti*, através de substâncias ou componentes larvicidas, inseticidas, moluscicidas, seja trazendo benefícios diretamente ao organismo humano, por meio de ações anti-inflamatória, antioxidante, cardio protetora, entre outras.

2.3 Plantas Medicinais: usos terapêuticos e composição química

O uso de plantas medicinais remonta a tempos ancestrais, sendo uma das práticas mais antigas da humanidade. Diversas culturas ao redor do mundo têm explorado, ao longo da história, o potencial terapêutico das plantas, desenvolvendo uma rica tradição de conhecimentos e práticas na medicina tradicional, visando tratar diversos tipos de enfermidades. Nos últimos anos, a ciência moderna tem se dedicado a estudar e investigar a eficácia e segurança dessas plantas usadas popularmente, visando integrá-las à medicina convencional (Malik, 2021). As plantas medicinais contêm uma ampla variedade de componentes químicos e estudos desenvolvidos nessa área têm demonstrado a presença de compostos bioativos, como alcaloides, flavonoides, terpenoides e polifenóis, que podem apresentar propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas, antitumorais, entre outras, apresentando, assim, atividade farmacológica e terapêutica (Castro & Figueiredo, 2019).

Dessa forma, diversas plantas classificadas como medicinais têm sido amplamente estudadas devido às suas propriedades bioquímicas. A exemplo da *Camellia sinensis*, da qual são produzidos diferentes tipos de chás, como o chá verde e o chá preto, e que tem sido associada a efeitos benéficos para a saúde, através de propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antitumorais, devido à presença de compostos polifenólicos, como as catequinas (Reygaert, 2018). Estudos epidemiológicos sugerem que o consumo regular de chá verde, muito presente nas culturas dos países orientais, pode estar relacionado à redução dos níveis de colesterol e do risco de doenças cardiovasculares (Zheng et al., 2020).

O ginseng (*Panax ginseng*) é outra planta de origem asiática amplamente pesquisada, com estudos relatando suas propriedades imunoestimulantes, neuroprotetoras e antidiabéticas (Lee et al., 2017). A *Curcuma longa*, conhecida como açafrão-da-terra, tem sido investigada por suas propriedades anti-inflamatórias e anticancerígenas, principalmente devido ao seu principal componente ativo, a curcumina (Gupta et al., 2013).

Ainda se tratando de potenciais anti-inflamatórios, destacam-se também a *Aloe vera*, conhecida popularmente como babosa e muito utilizada na medicina popular, possuindo atividade cicatrizante, anti-inflamatória e imunomoduladora devido à presença de polissacarídeos e compostos fenólicos (Eshghi et al., 2010; Rahmani et al., 2015;

Abdel-Mohsen et al., 2020). Assim como a uva (*Vitis sp.*), que além de apresentar valor como planta alimentícia, é rica em resveratrol, um composto encontrado também em outras plantas, que tem mostrado propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de potencial para a prevenção do câncer (Lançon et al., 2016; Yadav et al., 2022).

Além disso, diversos estudos têm sido realizados com intuito de identificar as atividades biológicas de compostos isolados de plantas medicinais. A exemplo dos recentes trabalhos realizados com *Echinacea purpurea*, popularmente conhecida como equinácea, que demonstrou possuir atividade antiviral contra vírus respiratórios (Jawad et al., 2019; Nicolussi et al., 2022), fator muito relevante no tratamento de doenças pulmonares, como o caso da COVID-19.

A utilização de plantas medicinais tem sido explorada também como uma estratégia complementar no tratamento de doenças crônicas, como diabetes e hipertensão. Estudos clínicos têm demonstrado que a administração de extratos de plantas, como *Gymnema sylvestre* (gurmar) e *Allium sativum* (alho), pode ajudar a reduzir os níveis de glicose no sangue e controlar a pressão arterial (Alam et al., 2022; Ried et al., 2016).

Outro exemplo notável é a planta *Hypericum perforatum*, popularmente conhecida como erva de São João, que tem sido amplamente estudada devido às suas propriedades antidepressivas. Estudos clínicos controlados demonstraram que extratos dessa planta podem ser eficazes no tratamento da depressão leve a moderada, apresentando resultados comparáveis aos antidepressivos convencionais (Hypericum Depression Trial Study Group, 2002).

Como visto nesses variados exemplos, as plantas medicinais representam uma importante fonte de compostos bioativos com potencial terapêutico. Através desta breve revisão da literatura científica, é possível observar a diversidade de espécies vegetais utilizadas na medicina tradicional e suas propriedades farmacológicas, comprovadas cientificamente através dos estudos realizados. A utilização das plantas como terapias complementares pode contribuir para o desenvolvimento de novos tratamentos e aprimorar a qualidade de vida das pessoas, uma vez que o crescente interesse em pesquisas nessa área tem contribuído para a descoberta de novos compostos bioativos e a identificação de mecanismos de ação envolvidos nas propriedades terapêuticas das plantas medicinais. Essas descobertas têm impulsionado a síntese de novos fármacos e a criação de formulações fitoterápicas mais seguras e eficazes (Newman et al., 2016).

No entanto, é importante ressaltar que nem todas as plantas medicinais possuem evidências científicas robustas para sustentar suas alegações terapêuticas. Algumas

plantas podem apresentar toxicidade ou interações medicamentosas, exigindo cautela no seu uso. Portanto, é fundamental a continuidade das investigações científicas através de novos estudos para validar a eficácia e segurança das plantas medicinais, assim como um esforço contínuo para aprofundar o conhecimento sobre as mesmas, sobre sua composição química e mecanismos de ação, além de estabelecer diretrizes regulatórias e de controle de qualidade para garantir sua eficácia e segurança (Campos et al., 2019). Dessa forma, se torna possível explorar plenamente o potencial terapêutico das plantas medicinais e promover uma abordagem integrativa na saúde e bem-estar da população.

2.4 Toxicidade e produtos naturais

A busca por alternativas naturais e sustentáveis para o desenvolvimento de produtos alimentícios e farmacêuticos tem sido cada vez mais relevante. Nesse contexto, produtos naturais têm despertado interesse tanto da indústria quanto da sociedade civil devido à percepção de que possuem menor toxicidade em comparação a compostos sintéticos. No entanto, muitos dos produtos naturais, derivados em sua maioria de plantas, mas também podendo ser extraídos de animais e microrganismos, podem apresentar certo grau de toxicidade, sendo, portanto, fundamental investigar através dos estudos científicos a presença ou não de compostos que possam tornar o produto natural em questão nocivo aos usuários ou o ecossistema em que forem aplicados (Silva et al., 2019).

Nesse sentido, é importante entender que a toxicidade é uma propriedade intrínseca de qualquer composto químico e sua avaliação é essencial para garantir a segurança e a proteção da saúde humana e ambiental. Os produtos naturais, derivados de plantas, animais e microrganismos, têm sido tradicionalmente utilizados em várias aplicações, como medicamentos, cosméticos e alimentos, devido à percepção geral de que são menos tóxicos em comparação a produtos sintéticos, o que pode muitas vezes ser uma afirmação errônea (Silva et al., 2019).

Assim, diversos estudos têm investigado a toxicidade de produtos naturais, fornecendo dados importantes sobre seus efeitos sobre os organismos. Em seu trabalho, Silva et al. (2019) demonstraram a toxicidade de extratos de plantas medicinais e constataram que, embora a maioria dos extratos tenha demonstrado baixa toxicidade, alguns apresentaram efeitos adversos em concentrações elevadas. Sarris (2018) demonstrou em seu estudo que o extrato de kava (*Piper methysticum*), uma planta utilizada para tratar a ansiedade, foi associado a casos de hepatotoxicidade em humanos,

devido ao uso de formulações que continham partes aéreas e cascas do vegetal. Outro exemplo é a erva-de-São-João, que é utilizada para tratar a depressão, mas pode apresentar efeitos colaterais, como náuseas, tonturas e fotossensibilidade, segundo estudo realizado por Ernst (2002).

A toxicidade de produtos naturais pode ser influenciada por uma série de fatores, como dosagem, via de exposição, interações com outros compostos e variações entre diferentes espécies. O metabolismo de produtos naturais também pode afetar sua toxicidade, existindo a possibilidade de produtos naturais serem convertidos em compostos tóxicos através da via metabólica, por meio da ação enzimática do organismo. Esse processo foi abordado por Wang et al. (2021) em seu estudo, que investigou a biotransformação de compostos naturais em metabólitos altamente reativos que apresentavam considerável toxicidade.

Portanto, a avaliação da toxicidade de produtos naturais é um desafio complexo devido à diversidade química e à falta de padronização dos métodos de teste. É essencial estabelecer protocolos de avaliação apropriados para garantir resultados confiáveis. Dessa forma, pode-se entender que a relação entre toxicidade e produtos naturais é multifacetada, e a percepção de que produtos naturais são totalmente seguros nem sempre é sustentada pelos dados científicos. É fundamental conduzir estudos rigorosos e abrangentes para avaliar a toxicidade de produtos naturais, considerando diferentes fatores que influenciam sua ação tóxica, trazendo a compreensão adequada dessa relação, que permitirá o desenvolvimento e uso responsável de produtos naturais, maximizando os benefícios e minimizando os riscos associados a eles.

2.5 Óleos essenciais: propriedades e aplicações

Os óleos essenciais (OE) são compostos voláteis extraídos de plantas e que possuem uma ampla gama de propriedades terapêuticas e aromáticas, tendo sido utilizados ao longo da história em diferentes culturas devido às suas propriedades medicinais, cosméticas e culinárias (Andrade et al., 2021). Estes compostos naturais, resultantes do metabolismo secundário vegetal, podem ser encontrados em diferentes partes das plantas, como flores, folhas, cascas, raízes e sementes (Aguiar et al., 2021). São conhecidos por sua fragrância característica e possuem uma ampla variedade de propriedades biológicas, como atividade antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória e antioxidante (Neto et al., 2021; Sousa et al., 2021).

O metabolismo secundário vegetal é responsável por outras atividades que estão além da geração de energia para sobrevivência das plantas, como a defesa contra pragas, micro-organismos e predadores, resistência às condições climáticas e adaptação às características físico-químicas do solo (Neto et al., 2021). Assim, os organismos vegetais produzem os óleos essenciais, que são constituídos por uma mistura complexa incluindo diversos compostos químicos, como fenóis, aldeídos, ésteres, álcoois e, majoritariamente, terpenoides, para melhor se adaptar às demandas e pressões do ambiente (Neto et al., 2021). A composição química varia entre as diferentes espécies de plantas e também pode variar dentro da mesma espécie, dependendo de fatores como o clima, o solo e a fase de desenvolvimento da planta (Sousa et al, 2021).

Dessa forma, conhecendo os potenciais que os óleos essenciais possuem, os mesmos tem sido utilizados em diversas aplicações na saúde e bem-estar. Na aromaterapia, por exemplo, são utilizados para promover relaxamento, alívio do estresse e melhoria do sono. Além disso, estudos têm explorado seu potencial no tratamento de doenças dermatológicas, distúrbios respiratórios, transtornos mentais e como coadjuvantes em terapias convencionais, auxiliando no tratamento de enfermidades que acometem a população (Lima et al., 2021).

Além disso, muitos estudos tem abordado o potencial das atividades biológicas e mecanismos de ação dos óleos essenciais, em especial as atividades antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral e neuroprotetora, através de pesquisas que se propõem a elucidar os mecanismos de atuação envolvidos nas ações fisiológicas e metabólicas dos óleos essenciais, como a modulação de vias inflamatórias, a interação com receptores celulares, entre outros (Mishra et al., 2022). Estas atividades biológicas podem ser visualizadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Óleos essenciais e ações biológicas

Nome científico	Família	Parte	Propriedade	Ação
Piper nigrum L. (DE MELO et al., 2021)	Piperaceae	Frutos	Antimicrobiana	<i>L. innocua</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>C. perfringens</i>
Zingiber officinale (CUTRIM et al., 2019)	Zingiberaceae	Raízes	Antimicrobiana e Antioxidante	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>
Rosmarinus officinalis (CUTRIM et al., 2019)	Lamiaceae	Folhas	Antimicrobiana e Antioxidante	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>
Origanum vulgare (SANTOS et al., 2020)	Lamiaceae	Folhas	Antimicrobiana e Antioxidante	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. sp</i>
Myrocarpus fastigiatus (DE MENEZES FILHO & DE SOUZA CASTRO, 2020)	Leguminosae	Caule	Antifúngica	<i>S. sclerotiorum</i> , <i>C. gloeosporioides</i> , <i>C. acutatum</i>
Copaifera multijuga (DE MENEZES FILHO & DE SOUZA CASTRO, 2020)	Fabaceae	Caule	Antifúngica	<i>S. sclerotiorum</i> , <i>C. gloeosporioides</i> , <i>C. acutatum</i>
Syzygium aromaticum (DE ARAUJO SOUSA et al., 2020)	Myrtaceae	Inflorescência	Nematicida, Larvicida	<i>M. incognita</i> , <i>A. aegypti</i>

Fonte: elaborado pelo autor.

Dessa forma, a pesquisa com óleos essenciais continua em expansão, com perspectivas promissoras para o desenvolvimento de novos produtos e seus usos terapêuticos (Sarker & Nahar, 2022). Estudos futuros podem se concentrar na descoberta de novos compostos bioativos, na otimização de técnicas de extração e na investigação de formulações mais estáveis e eficazes para aplicação clínica.

Portanto, os óleos essenciais produzidos pelas plantas representam uma fonte rica e diversificada de compostos bioativos, com potencialidades terapêuticas significativas. As pesquisas recentes têm contribuído para um melhor entendimento de sua composição química, atividades biológicas e mecanismos de ação, impulsionando seu uso em diferentes áreas da saúde e bem-estar. Com os avanços contínuos destas pesquisas, espera-se que os óleos essenciais desempenhem um papel ainda mais importante no desenvolvimento de terapias naturais e complementares, assim como no surgimento de novos produtos a serem inseridos no mercado, e estejam cada vez mais presentes no cotidiano da população.

2.6 Gênero *Citrus*

O gênero *Citrus* pertence à família Rutaceae e é composto por diversas espécies de plantas frutíferas amplamente cultivadas em todo o mundo devido ao seu valor econômico, nutricional e cultural. Comercialmente, as principais espécies de *Citrus* incluem a laranja (*Citrus sinensis*), o limão (*Citrus limon*), a lima (*Citrus aurantifolia*), a tangerina (*Citrus reticulata*) e a toranja, também conhecida como *grapefruit* (*Citrus paradisi*) (Roose & Mohamed, 2019). Essas plantas são valorizadas por seus frutos suculentos, ricos em nutrientes, em especial a vitamina C, e por apresentarem sabores e aromas atrativos, muito apreciados na culinária, devido a seus compostos bioativos (Li et al., 2023).

A taxonomia do gênero *Citrus* tem sido objeto de estudo e debate ao longo dos anos. Diversos trabalhos têm contribuído para a classificação e reclassificação das espécies de *Citrus* com base em critérios morfológicos, genéticos e bioquímicos. Em seu estudo, Smith et al. (2017) propuseram uma revisão taxonômica abrangente, reconhecendo cerca de 16 espécies principais de *Citrus* e várias subespécies e variedades. No entanto, a delimitação exata das espécies ainda é um desafio, visto que ao longo dos séculos as mesmas sofreram grande ação antrópica por meio da seleção artificial, através de cruzamentos que propunham potencializar as características dos frutos. Assim, estudos genéticos têm buscado fornecer maior

esclarecimento sobre a relação entre as espécies e sua origem evolutiva (Curk et al., 2016).

Esta diversidade genética presente no gênero *Citrus* é de extrema importância para a adaptação das plantas a diferentes condições ambientais nos diferentes locais onde são cultivadas, assim como para a resistência a doenças e pragas. Marcadores moleculares têm sido utilizados para avaliar a diversidade genética em diferentes espécies de *Citrus*, revelando uma ampla variabilidade genética, que pode ser explorada no melhoramento de variedades com características desejáveis, como resistência a doenças, qualidade de frutos e tolerância a estresses climáticos (Cuenca et al., 2013; Ollitrault et al., 2012).

Ainda se tratando do cultivo e produção de frutos, o manejo de pragas e doenças é um desafio constante no plantio de espécies do gênero *Citrus*, em especial a produção sustentável, que envolve a adoção de práticas agronômicas que minimizem os impactos ambientais e promovam a conservação dos recursos naturais. Estudos têm explorado estratégias de manejo do solo, uso eficiente de água e otimização do uso de fertilizantes para melhorar a produtividade e reduzir a contaminação ambiental (Li et al., 2018). Além disso, a implementação de sistemas de produção integrada e orgânica tem sido investigada como alternativas sustentáveis para a produção dos frutos do gênero (Brustolin et al., 2019).

É importante destacar também o papel do gênero *Citrus* na indústria, sendo amplamente utilizado na comercialização de frutos *in natura*, secos, compondo pratos de diversas culinárias e principalmente em bebidas, na forma de sucos, néctares e concentrados, assim como na produção de aromatizantes, balas, doces em compota, chocolates, entre outros. Além disso, os óleos essenciais extraídos das cascas das frutas são empregados na indústria de perfumes, cosméticos e produtos de limpeza. Diversos estudos têm sido conduzidos para explorar as propriedades funcionais desses compostos e seu potencial uso em produtos farmacêuticos e nutracêuticos, como suplementos, pré e pós treinos para esportistas, revelando inclusive um maior potencial de compostos fitoquímicos nas cascas e sementes destes frutos (Teixeira & Novello, 2020).

O gênero *Citrus*, portanto, demonstra ser de grande importância econômica e nutricional, justificando o seu amplo cultivo em várias regiões do mundo. Sendo, assim, fundamental a continuidade dos estudos que busquem uma compreensão aprofundada das espécies que compreendem o gênero, em especial se tratando de melhoramento genético, manejo agronômico e conservação dessas importantes plantas frutíferas, que desempenham um

papel significativo tanto na agricultura quanto na alimentação humana e que podem contribuir positivamente para a saúde e bem-estar como um recurso valioso na criação de produtos, sejam eles fármacos, alimentícios ou cosméticos.

2.7 *Citrus aurantium*

Conhecida popularmente como laranja amarga, é uma planta pertencente à família *Rutaceae*, nativa das regiões tropicais e subtropicais da Ásia. Suas diferentes partes, como a casca do fruto, flores e folhas, têm sido utilizadas na medicina e culinária tradicional de vários países ao longo dos séculos (Asadi-Samani et al, 2015). A laranja amarga contém uma ampla gama de compostos bioativos, incluindo flavonoides, alcaloides, óleos essenciais e carotenoides, que conferem propriedades medicinais à planta (Hong, 2018).

Dentre os compostos ativos identificados na espécie *Citrus aurantium*, destaca-se a sinefrina, um alcaloide adrenérgico presente na casca do fruto. Estudos têm demonstrado que a sinefrina possui propriedades termogênicas, estimulantes e supressoras do apetite. Além disso, a laranja amarga contém flavonoides, como a hesperidina e a naringina, que possuem ação antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana (Cheng et al., 2012).

Assim, a laranja amarga (*Citrus aurantium*) tem sido investigada por sua atividade farmacológica no tratamento de diversas enfermidades e condições de saúde humana, seja na forma de medicamento, seja na forma de suplemento alimentício. Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que a laranja amarga pode exercer efeitos antiobesidade, auxiliando na redução do peso corporal e na modulação do metabolismo lipídico. Além disso, a sinefrina presente nas partes da planta tem sido estudada por sua capacidade de melhorar o desempenho físico e a resistência durante o exercício (Gruenwald J, et al., 2004).

Além disso, outras propriedades farmacológicas atribuídas a *Citrus aurantium* incluem atividade anti-hipertensiva, antidiabética, hepatoprotetora e neuroprotetora. A planta também tem sido explorada em formulações cosméticas devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem auxiliar na melhora da saúde da pele (Haaz et al., 2006).

Em seu estudo, Suntar et al. (2018) relataram além dos já conhecidos efeitos antiobesidade, antibacteriano e antioxidante, ação pesticida, antidiabética, anticâncer e ansiolítica, demonstrando o grande potencial da espécie para uso em diferentes áreas. Associado a isto, os pesquisadores relataram que o óleo essencial extraído da planta exibiu

efeitos farmacológicos marcantes e grande variação na composição química, variando de acordo com os locais de cultivo, apresentando como compostos principais limoneno, linalol, e β -mirceno.

No entanto, embora a espécie seja amplamente utilizada na medicina tradicional, na culinária e em produtos comerciais, principalmente suplementos alimentícios, é fundamental destacar a necessidade da pesquisa contínua sobre o tema, através de estudos clínicos que possam avaliar o seu uso de forma segura e eficaz, buscando esclarecer sobre a possível interação da sinefrina com outros compostos presentes em medicamentos e seu potencial efeito estimulante no sistema cardiovascular (Stohs et al., 2011; Nasri et al., 2015).

Dessa forma, entende-se que a laranja amarga (*Citrus aurantium*) é uma planta com grande potencial farmacológico devido aos seus compostos fitoquímicos e componentes bioativos, em especial a sinefrina e os flavonoides, que têm demonstrado atividades promissoras no campo da obesidade, desempenho físico, saúde cardiovascular e cuidados com a pele.

2.8 *Citrus aurantifolia*

Conhecida como lima ácida, limão da terra, lima-da-pérsia ou limão-cravo, é uma espécie de planta pertencente à família Rutaceae e é amplamente cultivada em regiões tropicais e subtropicais (Tep et al, 2015). Seu uso faz parte da culinária tradicional, em especial do Estado do Maranhão. É considerada uma fonte rica em compostos bioativos, como flavonoides, ácidos orgânicos, terpenos, vitamina C e compostos fenólicos, o que levou a espécie a ser objeto de numerosos estudos científicos, em especial devido às suas propriedades terapêuticas e nutricionais. A compreensão abrangente das propriedades e aplicações de *Citrus aurantifolia* é de grande importância para a indústria farmacêutica, alimentícia e de cosméticos, bem como para a saúde humana (Jayaprakasha et al, 2007).

Em estudo realizado por Sharma et al. (2019) foi demonstrada significativa atividade antimicrobiana do óleo essencial extraído das cascas de *Citrus aurantifolia* contra bactérias patogênicas, como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Lemes et al. (2018) também encontraram resultados semelhantes ao aplicarem o óleo essencial em bactérias dos gêneros *Streptococcus* e *Lactobacillus*, principais causadoras de cáries dentárias. Além disso, a pesquisa conduzida por Souza et al. (2020) revelou atividade anti-inflamatória e analgésica do extrato de

Citrus aurantifolia em modelos experimentais de dor e inflamação em animais.

A espécie *Citrus aurantifolia* também se destaca por possuir compostos antioxidantes, como a vitamina C e os flavonoides, que desempenham um papel importante na neutralização de radicais livres e na prevenção de danos oxidativos. Estudos realizados por Carrasco et al. (2018) e Santos et al. (2021) demonstraram o potencial antioxidante de *Citrus aurantifolia*, bem como sua atividade anticancerígena contra células tumorais, destacando seu papel na prevenção e no tratamento do câncer.

Além de suas propriedades farmacológicas, *Citrus aurantifolia* tem sido tradicionalmente utilizada na medicina popular para o tratamento de uma variedade de condições de saúde, incluindo resfriados, gripes, doenças cardiovasculares e digestivas. Estudos de Al-Snafi (2016) e Sheth et al. (2019) discutem a importância dos compostos bioativos presentes na planta para a saúde humana, como a presença de ação hepatoprotetora, propriedades anti-hipertensivas e efeitos positivos na saúde digestiva.

Dessa forma, conclui-se que *Citrus aurantifolia* é uma planta com grande capacidade terapêutica, farmacológica e nutricional, devido à presença dos compostos bioativos presentes na composição de seus frutos, cascas e folhas. As propriedades farmacológicas, antioxidantes, anticancerígenas, anti-inflamatórias e demais propriedades terapêuticas exploradas nos diversos estudos científicos já realizados atestam o potencial do uso de *Citrus aurantifolia* como fonte de tratamentos, medicamentos e suplementos alimentares. No entanto, é importante destacar a necessidade da continuidade das pesquisas para elucidar completamente os mecanismos de ação e explorar todas as possíveis aplicações que a espécie pode prover à saúde humana.

2.9 Política de Aproveitamento de Resíduos de Plantas Alimentícias

A crescente preocupação com a escassez de recursos naturais e a necessidade de promover práticas sustentáveis impulsionaram a busca por soluções eficientes para a gestão de resíduos. Nesse contexto, o aproveitamento dos resíduos de plantas alimentícias tem despertado grande interesse científico e político, pois oferece uma oportunidade de reduzir o desperdício, gerar valor agregado e promover a economia circular ((Teixeira & Novello, 2020). Diversas estratégias têm sido desenvolvidas para o aproveitamento destes resíduos provenientes de plantas utilizadas na alimentação, tais como a produção de bioenergia, a compostagem, a extração de compostos bioativos e a produção de alimentos funcionais (Ramos & Capobiango,

2023).

Os estudos realizados têm ressaltado a importância dessa política como uma estratégia eficiente para minimizar os impactos ambientais negativos e promover a utilização integral dos alimentos. Um exemplo disto é o trabalho elaborado por Briones-Labarca et al. (2017), que aborda o potencial nutricional dos resíduos de plantas alimentícias, avaliando o teor de compostos bioativos em diferentes partes da beterraba, incluindo as folhas e as raízes. Os resultados mostraram que as folhas apresentam maior concentração de compostos como flavonoides e ácido ascórbico, indicando que seu aproveitamento pode ser uma estratégia interessante do ponto de vista nutricional. Além disso, pesquisas realizadas por Santos et al. (2020) demonstraram a viabilidade da utilização de resíduos de frutas cítricas para a extração de compostos bioativos, contribuindo para a indústria farmacêutica e de alimentos.

Outro aspecto importante relacionado à utilização dos resíduos de plantas alimentícias é seu potencial para a produção de biocombustíveis e outros produtos de alto valor agregado. Nesse sentido, o trabalho de Koutinas et al. (2014) destaca o potencial da utilização de resíduos de frutas e vegetais na produção de bioetanol, por meio de processos de fermentação. Em sua pesquisa, Silva et al. (2018) também demonstraram o potencial de produção de bioenergia a partir dos resíduos de mandioca e constatou que essa fonte vegetal apresenta um alto rendimento energético.

Além disso, a utilização dos resíduos de plantas alimentícias pode contribuir para a redução do impacto ambiental causado pela disposição inadequada desses materiais. Nesse sentido, o estudo de Strezov et al. (2017) destaca a importância da adoção de políticas públicas para incentivar a utilização desses resíduos como fonte de energia renovável, contribuindo para a redução das emissões de gases de efeito estufa.

Estes exemplos demonstram a importância da implementação de políticas e incentivos governamentais para o aproveitamento de resíduos alimentícios provenientes de plantas, sendo possível, através de leis e regulamentações adequadas, que os governos incentivem indústrias, empresas, organizações sem fins lucrativos, associações e a própria sociedade como um todo para a adoção de práticas sustentáveis de reaproveitamento.

Dessa forma, a política de aproveitamento de resíduos de plantas alimentícias desempenha um papel crucial na promoção da sustentabilidade ambiental e na economia circular. Através de estratégias eficientes de aproveitamento, é possível reduzir o desperdício, gerar valor agregado e promover a utilização integral dos alimentos, promovendo a obtenção

de resultados positivos para a sociedade e o meio ambiente.

2.10 Saneamento urbano: desafios e perspectivas para o desenvolvimento sustentável

O saneamento urbano desempenha um papel crucial na promoção da saúde pública, na proteção do meio ambiente e no desenvolvimento socioeconômico das áreas urbanas. Ele engloba um conjunto de ações voltadas para a gestão adequada dos resíduos sólidos, abastecimento de água potável, tratamento de esgoto e drenagem urbana (Almeida et al, 2020). Esses aspectos são essenciais para garantir a qualidade de vida das pessoas nas áreas urbanas, além de contribuir para a proteção dos recursos naturais e a preservação do meio ambiente. Ao longo das últimas décadas, houveram avanços significativos na área do saneamento urbano, mas ainda existem desafios a serem superados para alcançar níveis satisfatórios de cobertura e qualidade dos serviços prestados (Grangeiros et al, 2020).

Entende-se como saneamento urbano é um conjunto de medidas que visam promover a qualidade de vida das populações urbanas, por meio de ações que envolvem a coleta, tratamento e disposição adequada dos resíduos sólidos, água e esgoto (ABES, 2023). É um tema de extrema importância para a saúde pública e para a preservação do meio ambiente, e sua importância tem sido destacada por diversos autores que correlacionam a saúde humana, o meio ambiente e desenvolvimento urbano.

Assim, segundo Ferreira *et al.* (2021), o saneamento urbano é um tema complexo que envolve diferentes aspectos, como infraestrutura, gestão e participação social. Os autores destacam a necessidade de se promover políticas públicas integradas, que considerem as particularidades de cada região e contemplem ações que visem a universalização do acesso aos serviços de saneamento básico.

A importância do saneamento urbano também é destacada por Cunha & Ferreira (2019), que ressaltam a necessidade de se investir em tecnologias mais eficientes para o tratamento de água e esgoto, bem como na melhoria da infraestrutura urbana. Os autores destacam a necessidade de se promover a gestão integrada dos serviços de saneamento básico, de forma a garantir a efetividade das ações desenvolvidas.

O saneamento urbano também é um tema relevante para a preservação do meio ambiente, como destacam Dias & Battirola (2022). Os autores ressaltam a importância do tratamento adequado dos resíduos sólidos, bem como da promoção da coleta seletiva e da

reciclagem. Os mesmos defendem a necessidade de se promover ações que visem a redução da produção de resíduos, como forma de minimizar os impactos ambientais decorrentes do descarte inadequado.

Além disso, de acordo com Viana & Ehrl (2021), o saneamento urbano é fundamental para a prevenção de doenças relacionadas à falta de acesso a água potável e ao tratamento de esgoto. Os autores destacam a necessidade de se promover ações que visem a ampliação da cobertura dos serviços de saneamento básico, com ênfase em regiões mais vulneráveis.

Nesse sentido, também é importante destacar o papel do saneamento adequado como medida fundamental na prevenção e controle de doenças transmitidas por vetores, em especial as arboviroses. Estas doenças transmitidas por artrópodes, representam um problema de grande importância epidemiológica na saúde pública das áreas urbanas. Dentre as arboviroses de maior relevância estão a Dengue, a Zika e a Chikungunya, transmitidas pelo mosquito *Aedes aegypti*. Dessa forma, o saneamento urbano desempenha um papel crucial na prevenção e controle dessas doenças, uma vez que está diretamente relacionado à disponibilidade de água potável, ao tratamento adequado dos esgotos, à gestão eficiente dos resíduos sólidos e à qualidade do ambiente urbano.

Santos et al. (2017) destacam a importância da implantação de sistemas de abastecimento de água e esgotamento sanitário como medidas preventivas para reduzir a transmissão das arboviroses. Os autores enfatizam que o acesso à água tratada e a coleta e tratamento adequado de esgoto são fundamentais para diminuir a proliferação do mosquito vetor, uma vez que eliminam os locais de reprodução. Além disso, ressaltam a necessidade de manutenção e limpeza das redes de água e esgoto para evitar vazamentos e acúmulo de água parada.

Em outro estudo, Silva et al. (2019) investigaram a relação entre o saneamento ambiental e a incidência de arboviroses em áreas urbanas. Os resultados demonstraram que a falta de saneamento básico, como a ausência de rede de esgoto e a destinação inadequada de resíduos sólidos, contribui para o aumento da transmissão das doenças. Os autores ressaltam a importância de ações integradas que envolvam o poder público, comunidade e setor de saúde para promover o saneamento e o controle vetorial.

A participação da comunidade também é fundamental na relação entre saneamento e arboviroses, conforme apontado por Costa et al. (2020). Os autores evidenciam que a educação ambiental e sanitária, aliada à participação ativa da população, pode contribuir

significativamente para a redução dos casos de arboviroses. A conscientização sobre a importância de medidas simples, como o armazenamento adequado de água e a eliminação de possíveis criadouros do mosquito vetor, faz grande diferença no controle dessas doenças.

Segundo Almeida & Rodrigues (2020), o saneamento urbano é uma das medidas mais eficazes para a prevenção da proliferação dos mosquitos transmissores das arboviroses, como o *Aedes aegypti*. Os autores ressaltam a importância da limpeza de áreas públicas, do armazenamento adequado de água e da eliminação de recipientes que possam acumular água, que são os principais locais de reprodução do mosquito. Assim, se torna evidente a estreita relação entre saneamento urbano e o surgimento das arboviroses. A disponibilidade de água potável, o tratamento adequado dos esgotos, a gestão eficiente dos resíduos sólidos e a qualidade do ambiente urbano são fatores-chave na prevenção e controle dessas doenças.

Dessa forma, entende-se que o saneamento urbano é um tema de extrema importância para a promoção da saúde pública, do desenvolvimento urbano e para a preservação do meio ambiente. Sua importância tem sido destacada por diversos autores, que ressaltam a necessidade de se promover políticas públicas integradas, investir em tecnologias mais eficientes e na gestão integrada dos serviços de saneamento básico, bem como na promoção da participação social e da redução da produção de resíduos. Aliado a isto, o saneamento urbano desempenha um papel crucial na prevenção e controle das arboviroses, através da implantação de sistemas eficientes de abastecimento de água, esgotamento sanitário, drenagem urbana e destinação adequada de resíduos sólidos. Além disso, é fundamental promover a participação ativa da comunidade por meio de ações educativas e conscientização sobre a importância das medidas preventivas, demonstrando a relação entre saneamento urbano e arboviroses, por meio de uma abordagem integrada, envolvendo diferentes atores sociais, para garantir a saúde pública e a qualidade de vida nas áreas urbanas.

2.11 Doenças tropicais negligenciadas

Segundo Cappelari (2021), as doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são um grupo diversificado de doenças infecciosas prevalentes em regiões tropicais e subtropicais, compreendendo um grupo diversificado de enfermidades infecciosas, incluindo helmintíases, protozooses e doenças transmitidas por artrópodes, tais como a leishmaniose, doença de Chagas, dengue, esquistossomose, filariose, entre outras, afetando principalmente populações

de baixa renda, que vivem em condições precárias de saneamento básico, acesso limitado a cuidados de saúde e com pouca ou nenhuma infraestrutura urbana ou rural. Embora estas enfermidades causem um impacto significativo na saúde global, sua pesquisa e desenvolvimento têm sido amplamente negligenciados, caracterizando-se por uma falta de atenção da comunidade científica e da indústria farmacêutica, resultando em recursos limitados para a prevenção, diagnóstico e tratamento (Scuarcialupi, 2022).

Estima-se que mais de um bilhão de pessoas sejam afetadas pelas doenças tropicais negligenciadas, resultando em milhões de casos e mortes anualmente, em especial nas populações mais vulneráveis em países de baixa e média renda, resultando em um alto impacto socioeconômico (WHO, 2020). Além disso, as DTNs têm um impacto significativo na saúde infantil, no desenvolvimento cognitivo e no desempenho escolar (Hotez et al., 2019).

Existem diversos desafios no controle das DTNs, incluindo a falta de investimento em pesquisa e desenvolvimento de novas ferramentas terapêuticas e diagnósticas, a resistência aos medicamentos existentes, as dificuldades na implementação de programas de controle e a complexa interação entre fatores socioeconômicos, ambientais e biológicos, incluindo a prestação adequada dos serviços de saneamento e a presença ou não de infraestrutura (Akhtar et al., 2022; Ribeiro et al., 2021).

Apesar dos desafios, nos últimos anos houveram avanços na pesquisa e no controle das DTNs. Novas terapias promissoras estão em desenvolvimento, como a terapia combinada para a doença de Chagas e novos compostos para o tratamento da leishmaniose (Pinazo et al., 2020; Sundar et al., 2022). Além disso, programas de controle integrado, como o uso de mosquiteiros impregnados com inseticidas para prevenir a malária e a distribuição em massa de medicamentos para a filariose, têm mostrado resultados positivos (WHO, 2021). Diversos pesquisadores e instituições têm contribuído significativamente para o avanço do conhecimento sobre as DTNs. Destacam-se os estudos de Hotez et al. (2019) sobre a carga global das DTNs, o trabalho de Engels et al. (2020) sobre a estratégia de eliminação da filariose linfática e os estudos de Ribeiro et al. (2021) sobre a resistência aos medicamentos na malária.

Dessa forma, as DTNs representam um problema de saúde pública significativo em todo o mundo, afetando principalmente as populações mais vulneráveis. Apesar dos desafios enfrentados, os avanços recentes na pesquisa e controle das DTNs fornecem esperança para a redução do impacto dessas doenças. É fundamental que haja um aumento do investimento em pesquisa, programas de controle de vetores e acesso a medicamentos para combater

efetivamente as DTNs e melhorar a saúde global.

2.11.1 Doenças tropicais negligenciadas: arboviroses

As arboviroses são um grupo de doenças virais transmitidas por artrópodes, especificamente mosquitos, que afetam significativamente as populações em regiões tropicais e subtropicais do mundo (Almeida et al, 2020). Essas doenças, como a Dengue, Zika, Chikungunya e Febre Amarela, têm recebido atenção crescente devido ao seu impacto na saúde pública global, tanto áreas urbanas quanto rurais (Silva et al, 2020).

Estas enfermidades têm uma distribuição geográfica ampla e afetam milhões de pessoas em todo o mundo. A Dengue, por exemplo, considerada a arbovirose mais prevalente, com cerca de 390 milhões de infecções anuais estimadas globalmente (WHO, 2021). Além disso, a emergência da Zika e sua associação com complicações neurológicas, como a microcefalia em recém-nascidos, trouxe grande preocupação para a saúde pública.

O controle das arboviroses apresenta desafios complexos. A falta de recursos adequados, infraestrutura precária, mudanças climáticas e urbanização acelerada contribuem para o aumento da transmissão dessas doenças (Gubler et al., 2017). Além disso, a falta de vacinas específicas para algumas arboviroses e a resistência dos mosquitos aos inseticidas são obstáculos adicionais.

Apesar dos desafios, houveram avanços significativos na pesquisa e no controle das arboviroses. A introdução de vacinas contra a febre amarela tem mostrado resultados promissores na redução da incidência dessas doenças em áreas endêmicas (Hadinegoro et al., 2015; Gubler et al., 2020). Além disso, programas de controle integrado, como o uso de mosquiteiros tratados com inseticidas e a eliminação de criadouros de mosquitos, aliados à programas de educação ambiental e sanitária para a população, têm sido eficazes na redução da transmissão (WHO, 2019).

Diversas pesquisas têm contribuído significativamente para o avanço do conhecimento sobre as arboviroses. Destacam-se os estudos de Lima-Camara et al. (2021) sobre a interação entre mosquitos vetores e vírus, as pesquisas de Weaver et al. (2018) sobre estratégias de controle de arboviroses emergentes e os estudos de Ferreira et al. (2022) sobre o desenvolvimento de novas vacinas.

Assim, as arboviroses representam um desafio significativo para a saúde pública

global, com impacto socioeconômico e na qualidade de vida das populações afetadas, sendo fundamental a continuidade de investimentos em pesquisa, desenvolvimento de vacinas, estratégias de controle e educação pública para enfrentar efetivamente essas doenças. Somente por meio de esforços conjuntos, envolvendo governos, comunidade científica e população, será possível combater o avanço das arboviroses e contribuir de forma efetiva para a manutenção da saúde das populações vulneráveis.

2.12 *Aedes aegypti*

O mosquito da espécie *Aedes aegypti* é originário da África. No entanto, sua distribuição geográfica extrapolou os limites deste continente, fazendo-o presente em todas as regiões tropicais e subtropicais do planeta, tornando-o um vetor de grande importância epidemiológica a nível global, uma vez que as fêmeas da espécie são responsáveis pela transmissão de enfermidades infecciosas como Dengue, Zika e Chikungunya (de Melo Tenório & Sousa Lopes, 2022).

Em função desta ampla distribuição geográfica e adaptabilidade a diversos tipos de ambiente, assim como a presença de condições propícias para o seu estabelecimento, como ausência de saneamento adequado, infraestrutura, acesso aos serviços de saúde e baixos índices socioeconômicos, o combate a este vetor apresenta grandes desafios, incluindo a resistência a inseticidas e o controle dos criadouros do mosquito (Queiroz et al, 2020). Diversas estratégias têm sido desenvolvidas para enfrentar esses desafios, como o uso de mosquitos geneticamente modificados, produtos biológicos, ações educativas e envolvimento comunitário (Carvalho et al., 2022; Wang et al., 2023).

O uso de inseticidas é uma das estratégias convencionais mais comumente empregadas no controle do *Aedes aegypti*. Estudos recentes, como o de Li et al. (2021) e Chen et al. (2022), têm demonstrado a eficácia de inseticidas organofosforados e piretroides na redução da população de mosquitos adultos.

No entanto, é importante lembrar que um dos principais desafios no controle do *Aedes aegypti* é a resistência a inseticidas, o que limita a eficácia deste método a longo prazo. Segundo estudos realizados por (Rodriguez et al., 2017), Rawani et al. (2019) e Viana-Medeiros et al. (2020), a resistência da espécie a diferentes classes de inseticidas é um problema global, tendo sido relatada em diferentes partes do mundo.

Além do tradicional uso de substâncias inseticidas, outras estratégias inovadoras têm sido desenvolvidas para complementar as abordagens convencionais de controle da espécie. A manipulação genética, por exemplo, tem sido explorada como uma forma de reduzir a viabilidade dos indivíduos da espécie. Estudos recentes, como o de Carvalho et al. (2022) e Wang et al. (2023), mostram que a liberação de mosquitos transgênicos estéreis é uma alternativa promissora para suprimir a população de *Aedes aegypti* em áreas restritas. Além disso, o uso de armadilhas com atrativos sintéticos tem se mostrado eficaz na captura de mosquitos adultos, de acordo com os estudos de Murrell et al. (2021) e Johnson et al. (2022).

Outra estratégia é o uso de produtos biológicos, como o *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), uma bactéria que produz uma toxina com efeito deletério nas larvas do mosquito. Segundo um estudo realizado por Brito et al. (2013), o Bti além de eficaz no controle do *Aedes aegypti*, apresenta baixa toxicidade para outros organismos, sendo uma alternativa sustentável e ambientalmente interessante.

O controle biológico do *Aedes aegypti* também pode envolver o uso de agentes naturais ou outras espécies para suprimir a população de mosquitos. A utilização de peixes larvófagos, como os do gênero *Gambusia*, tem sido amplamente estudada e implementada com sucesso em programas de controle de vetores, como evidenciado no estudo de Argota-Pérez & Iannacone (2022).

Além disso, outro desafio importante é o controle dos criadouros do mosquito. Segundo um estudo realizado por Maciel-de-Freitas et al. (2014), os criadouros do *Aedes aegypti* estão geralmente presentes em áreas urbanas e são constituídos por recipientes que acumulam água, como pneus, vasos de plantas e recipientes plásticos, que podem estar presentes nas casas ou nos terrenos onde são feitos descartes inadequados de resíduos sólidos.

Nesse sentido, a educação ambiental e sanitária, assim como o envolvimento comunitário desempenham um papel crucial no combate e controle do *Aedes aegypti*. A conscientização da população sobre medidas preventivas, como eliminação de criadouros e uso de repelentes, é fundamental para reduzir a proliferação de mosquitos (Caprara et al., 2014). Estudos recentes, como o de Santos et al. (2023) e Silva et al. (2022), destacam a importância da participação ativa da comunidade em atividades de controle, como mutirões de limpeza, descarte adequado de resíduos sólidos e vigilância de criadouros, como alternativa para reduzir a infestação de mosquitos e consequente aumento nos casos de arboviroses.

Dessa forma, o controle efetivo do *Aedes aegypti* requer abordagens integradas que

combinem estratégias convencionais e inovadoras, bem como a participação ativa da comunidade e a continuidade dos investimentos em pesquisas. Sendo também fundamental que a implementação de programas de controle do *Aedes aegypti* considerem a adaptabilidade local e a sustentabilidade a longo prazo.

2.13 Efeito larvicida de produtos naturais

A utilização de produtos naturais como larvicidas tem despertado interesse crescente no controle de vetores de doenças, visando diminuir os impactos ambientais e os efeitos negativos dos inseticidas sintéticos (WHO, 2021). A utilização destes produtos tem sido uma estratégia amplamente adotada no controle de insetos vetores, como mosquitos, que são responsáveis pela transmissão de doenças de grande importância epidemiológica, como Malária, Dengue, Zika, Febre Amarela e Chikungunya (Pereira et al., 2021).

Tradicionalmente, o combate a esses vetores se dá por meio de inseticidas, no entanto, o seu uso excessivo tem levado a problemas como resistência dos insetos, contaminação ambiental e toxicidade para organismos não-alvo (Rodriguez et al., 2017; Rawani et al., 2019; Viana-Medeiros et al. 2020). Nesse contexto, produtos naturais têm se mostrado alternativas promissoras, uma vez que apresentam menor impacto ambiental e menor risco de desenvolvimento de resistência.

Neste contexto, vários estudos recentes têm investigado o mecanismo de ação dos produtos naturais no efeito larvicida contra insetos. Por exemplo, um estudo conduzido por Pereira et al. (2021) explorou o mecanismo de ação de extratos de *Annona muricata* em larvas de *Aedes aegypti*. Os resultados indicaram que os extratos de *Annona muricata* atuaram na inibição do crescimento e desenvolvimento das larvas, bem como interferiram na atividade enzimática essencial para seu metabolismo.

Além disso, um estudo conduzido por Martins et al. (2023) analisou o mecanismo de ação de extratos de *Piper aduncum* em larvas de *Aedes aegypti*. Os resultados demonstraram que os extratos de *Piper aduncum* apresentaram atividade larvicida por meio da interação com os canais de sódio dos neurônios, levando à hiperexcitabilidade e morte das larvas.

Diversos outros estudos têm relatado a atividade larvicida de extratos vegetais contra mosquitos. Por exemplo, Silva et al. (2018) investigaram o efeito larvicida de extratos de *Azadirachta indica* (neem) e relataram alta eficácia na eliminação de larvas de *Aedes aegypti*.

Da mesma forma, estudos anteriores realizados por Santos *et al.* (2016) demonstraram a atividade larvicida de extratos de *Annona muricata* (graviola) e *Annona squamosa* (pinha) contra larvas de mosquitos.

Zuharah *et al.* (2019) em seu estudo investigaram o efeito larvicida de extratos de folhas de *Piper sarmentosum* em larvas de *Aedes aegypti*. Os resultados mostraram que os extratos de *Piper sarmentosum* apresentaram efeito larvicida significativo, com mortalidade de 100% das larvas em concentrações mais altas. Resultado semelhante ao demonstrando posteriormente por Zhang *et al.* (2021), onde os extratos de *Euphorbia tirucalli*, *Annona muricata* e *Piper nigrum* apresentaram efeito larvicida significativo, com mortalidade de 100% das larvas de *Aedes aegypti* em concentrações mais altas.

Em seu estudo, Silva *et al.* (2022) avaliaram o efeito larvicida de extratos de folhas de *Lippia sidoides* em larvas de *Aedes aegypti*. Os resultados mostraram que os extratos de *Lippia sidoides* apresentaram mortalidade de 100% das larvas nas concentrações mais elevadas.

Além disso, um estudo realizado por Rahimi *et al.* (2023) investigou o efeito larvicida de extratos de folhas de *Piper sarmentosum* em larvas de *Aedes aegypti*. Os resultados mostraram que os extratos de *Piper sarmentosum* apresentaram efeito larvicida significativo, com mortalidade de 100% das larvas em concentrações mais altas.

Além dos extratos vegetais, os óleos essenciais têm se destacado como agentes larvicidas eficazes. Em um estudo realizado por Lima *et al.* (2019), o óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (capim-limão) demonstrou atividade larvicida contra larvas de *Aedes aegypti*. Outro óleo essencial amplamente estudado é o de *Mentha piperita* (hortelã-pimenta), que foi relatado por Souza *et al.* (2021) como eficiente no controle de larvas de mosquitos.

Outro estudo realizado por Garcia *et al.* (2022) avaliou o mecanismo de ação dos óleos essenciais de *Eucalyptus citriodora* e *Cymbopogon nardus* em larvas de *Aedes aegypti*. Os resultados revelaram que os óleos essenciais atuaram como disruptores neurotóxicos, afetando o sistema nervoso central das larvas e causando paralisia e morte.

Em estudo conduzido por Silva *et al.* (2021) o efeito larvicida de óleos essenciais de *Lippia sidoides*, *Ocimum basilicum* e *Cymbopogon citratus* em larvas de *Aedes aegypti* foi investigado, revelando que todos os óleos essenciais testados apresentaram atividade larvicida significativa, causando mortalidade elevada das larvas.

Resultados semelhantes foram obtidos por Santos *et al.* (2022) ao analisar o efeito larvicida de óleos essenciais de *Melaleuca alternifolia*, *Mentha piperita* e *Lavandula*

angustifolia nas larvas do mesmo vetor, demonstrando que os óleos essenciais testados apresentaram forte atividade larvicida, com alta mortalidade das larvas. Assim como no estudo realizado por Tan *et al.* (2023), que avaliou o efeito larvicida de óleos essenciais de *Cinnamomum zeylanicum*, *Eucalyptus globulus* e *Thymus vulgaris* em larvas de *Aedes aegypti*. Os resultados mostraram que os óleos essenciais testados exibiram significativa atividade larvicida, causando alta mortalidade das larvas.

Assim, pode-se notar, através dos diversos estudos realizados que produtos naturais têm potencial como alternativas mais seguras e eficazes aos pesticidas sintéticos no controle de larvas de insetos, exercendo efeito larvicida significativo, por meio de diferentes mecanismos de ação. Esses mecanismos incluem inibição do crescimento e desenvolvimento, interferência na atividade enzimática, ação neurotóxica, entre outros, resultando no efeito esperado: mortalidade das larvas (Garcia et al., 2022). Estes resultados promissores são fundamentais para o desenvolvimento de estratégias de controle de insetos mais seguras e sustentáveis, protegendo a saúde humana e ambiental.

II. CAPÍTULO 1

TOXICIDADE E EFEITO LARVICIDA DOS ÓLEOS ESSENCIAIS DAS CASCAS DE *Citrus aurantium* L. E *Citrus aurantifolia* SWINGLE FRENTE AS LARVAS DE *Aedes aegypti*

Alexandre N. Fabri - Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleos Essenciais, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Ma, Brasil. E-mail: alexandrenavaf@gmail.com

Gustavo O. Everton - Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleos Essenciais, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Ma, Brasil. E-mail: gustavooliveiraeverton@gmail.com

Victor Elias Mouchrek Filho - Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleos Essenciais, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Ma, Brasil. E-mail: victor.mouchrek@ufma.br

RESUMO

Este estudo investigou a atividade larvicida dos óleos essenciais (OEs) obtidos dos epicarpós dos frutos de *Citrus aurantium* (laranja da terra) e *Citrus aurantifolia* (lima ácida) contra larvas de *Aedes aegypti*. Os OEs foram extraídos por hidrodestilação e caracterizados por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM), revelando o limoneno como o constituinte majoritário em ambos. A toxicidade dos OEs foi avaliada através do bioensaio com *Artemia salina* Leach, e a atividade larvicida contra *Aedes aegypti* foi investigada subsequentemente. A análise estatística foi conduzida seguindo o método Probit. Os resultados demonstraram que as concentrações letais de 50% (CL50) para o ensaio de toxicidade foram de 251,2 mg L⁻¹ para *Citrus aurantium* e *Citrus aurantifolia*, classificando ambos os OEs como atóxicos. Na avaliação da ação larvicida, observou-se mortalidade significativa das larvas de *Aedes aegypti* nas concentrações de 10-100 mg L⁻¹. As CL50 para *Citrus aurantium* e *Citrus aurantifolia* foram quantificadas em 38,2 mg L⁻¹ e 41,7 mg L⁻¹, respectivamente. Estes resultados evidenciam que os OEs analisados contêm compostos com eficácia larvicida contra *Aedes aegypti*, destacando seu potencial para aplicação no combate a esta espécie de mosquito transmissor de doenças tropicais, como a dengue.

Palavras-chave: *Artemia*; Larvae; *Aedes aegypti*.

INTRODUÇÃO

O mosquito *Aedes aegypti* é vetor de arboviroses de grande importância epidemiológica, apresentando grande abrangência geográfica e tendo sua distribuição e expansão influenciadas por diversos fatores, como falta de saneamento básico, aumento da ocupação urbana, ausência de infraestrutura urbana, armazenamento inadequado de água, disposição inadequada de resíduos sólidos, entre outros (Moyses & Bonatti, 2021).

As arboviroses são consideradas doenças infecciosas de grande impacto na saúde pública, principalmente nos países em desenvolvimento, e seu monitoramento tem sido constante nas Américas e demais regiões tropicais do planeta, com destaque para os casos de Dengue, Chikungunya, Febre Amarela e Zika. A presença dessas doenças no Brasil, país onde a dengue é considerada endêmica, representa um grande desafio para a saúde pública, uma vez que ainda não existem vacinas ou tratamentos antivirais específicos (Viana et al., 2018). Assim, os programas nacionais de controle de arboviroses concentram suas atividades em ações de controle vetorial, a fim de reduzir os casos de infecção no país (Chang et al., 2011).

Nesse sentido, plantas de diversas espécies têm sido utilizadas ao longo da história no controle biológico de vetores, sendo fontes de componentes biologicamente ativos, utilizados na produção de produtos naturais, fármacos e remédios (Simões et al. 2017). Além disso, a grande necessidade de novos produtos larvicidas, bem como a busca de alternativas no controle de mosquitos, principalmente os de origem natural e sustentável, não poluente e que não apresenta riscos para outras espécies, tem levado à experimentação de espécies vegetais que apresentam constituintes com potencial larvicida, pupicida, ovicida ou repelente para vetores de arbovírus (Shaalán et al., 2005; Nerio et al., 2009; Kishore et al., 2011; Pavela, 2015; Ghosh et al., 2012).

Coincidentemente, muitas espécies vegetais cultivadas para consumo humano possuem propriedades bioativas com potencial farmacológico e podem ser utilizadas em pesquisas bioprospectivas. É o caso das espécies *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* Swingle, popularmente conhecidas como laranja da terra e lima ácida, utilizadas na dieta e medicina tradicional das comunidades maranhenses, as espécies apresentam considerável produção de óleos essenciais, característica comum na família das *Rutaceae*, em especial no gênero *Citrus*, onde outras espécies comprovadamente apresentam potenciais larvicida, farmacológico,

antioxidante e antimicrobiano (Alsaadawi et al., 1985; Craske et al., 2005; Akhlaghi et al., 2011; Tundis et al., 2012; Lagha-Benamrouche & Madani, 2013; Suntar et al., 2018; Enejoh et al.; Lin et al., 2019; Jain et al., 2020). Assim, o presente estudo avaliou a atividade larvicida de óleos essenciais obtidos do epicarpo dos frutos de *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* Swingle, comparados às larvas de *Aedes aegypti*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Área de estudo

O estudo será realizado na Ilha Grande do Maranhão, mais especificamente no bairro do Sá Viana, localizado a oeste do município de São Luís (2°33'14"S e 44°18'21"W), Capital do Estado do Maranhão. A localidade se limita a norte e a leste com o rio Bacanga, corpo hídrico de grande importância histórica, social e ambiental da Ilha, e a sul e a oeste com o bairro da Vila Embratel e a Universidade Federal do Maranhão, onde serão conduzidas as etapas laboratoriais da dissertação.

Segundo registros obtidos nos bancos de dados da prefeitura municipal de São Luís e no Sistema Unificado de Saúde (SUS), o município de São Luís apresentou entre os anos de 2017 e 2020, 3395 casos de Dengue, 752 casos de Chikungunya e 491 casos de Zika (SEMUS, 2022). No ano de 2023, foram registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), órgão pertencente ao SUS, 1407 casos de Dengue em São Luís.

A região onde o bairro Sá Viana está instalado apresenta topografia acidentada, marcada por colinas e áreas baixas que fazem parte da planície de inundação do Rio Bacanga. Com isso, existe uma grande facilidade de represamento da água, que pode invadir as casas (vide fotos em Anexo). Essa situação é agravada durante o período chuvoso quando as lagoas aumentam de tamanho e as valas presentes nas ruas transbordam, devido à falta de rede de drenagem urbana (Nogueira *et al.*, 2019).

Além da ausência dos serviços de saneamento básico, já relatada anteriormente neste estudo, outros fatores colaboram para a manutenção das arboviroses no bairro em questão e também em toda a região metropolitana da capital maranhense. A falta de ações de educação sanitária e ambiental para com a população do local, assim como a degradação do meio pelas ações antrópicas, evidenciada em especial pelo descarte inadequado de resíduos sólidos, são

fatores que contribuem fortemente para que os habitantes da região esteja em contato constante com os mosquitos da espécie *Aedes aegypti*, vetores de arboviroses de grande importância epidemiológica anteriormente citadas.

Dessa forma, as condições para que estas doenças tropicais negligenciadas se instalem e permaneçam na área de estudo são totalmente satisfeitas pelas condições estruturais, socioeconômicas e ambientais que o bairro Sá Viana passou a apresentar ao longo dos anos, desde a sua formação.

Coleta e identificação de material vegetal

As coletas dos materiais vegetais utilizados nesta pesquisa foram realizadas entre janeiro e abril de 2022. Os frutos das espécies *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* Swingle utilizados nesta pesquisa foram adquiridos no município de Grajaú, Maranhão, em regiões de ocorrência que contemplam a região Pré-Amazônica. As espécies foram registradas e depositadas no Herbário Ático Seabra da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e transportadas para o Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleos Essenciais (LOEPAV-UFMA), onde foram secas, trituradas e sua massa medida para cálculos de rendimento e encaminhadas ao processo de extração dos óleos essenciais.

Extração de óleos essenciais

A extração foi realizada pelo processo de hidrodestilação, utilizando-se o aparelho Clevenger, utilizando-se metodologia adaptada a partir da Farmacopeia Brasileira (2019). O sistema de hidrodestilação consistiu de um clevenger de vidro acoplada a um balão de fundo redondo de 1000 mL, com manta térmica controlando a temperatura a 100 °C por 3h.

Coleta e identificação dos ovos de *Aedes aegypti*

Os ovos de *Aedes aegypti* foram coletados em São Luís/MA, através de armadilhas denominadas ovitrampas. Estes consistem em baldes (500 mL) de polietileno, com 1 mL de levedura de cerveja e 300 mL de água e inseridos dois canudos de Eucatex para ovoposição de mosquitos. As armadilhas foram inspecionadas semanalmente para a substituição das palhetas

e coleta dos ovos, encaminhados ao Laboratório de Pesquisa e Aplicação de Óleos Essenciais (LOEPAV/UFMA) da Universidade Federal do Maranhão – UFMA.

Inicialmente, os ovos eclodirão à temperatura ambiente em um aquário circular de vidro contendo água mineral. A identificação das espécies seguiu a metodologia proposta por Forattini (1996). As larvas foram alimentadas com ração para gatos, de acordo com a metodologia de Silva (1995), até atingirem o terceiro estágio, idade em que os experimentos foram realizados.

Atividade larvícida contra *Aedes aegypti*

Os testes para atividade larvícida foram realizados de acordo com a metodologia adaptada proposta por Silva (2006). Inicialmente, a solução-mãe de 100 mg L⁻¹ de cada um dos óleos essenciais foi preparada e diluída em solução de DMSO a 2%. A partir dessa solução, foram preparadas diluições nas concentrações de 1,0-90,0 mg L⁻¹, adicionadas a cada concentração de 10 larvas na proporção de 2 mL por larva. Todos os testes foram realizados em triplicatas.

Uma solução formada por DMSO 2% foi utilizada como controle negativo e, como controle positivo, uma solução de etanol (P.A.) 70% v/v. Após 24 horas, foram contadas as contagens de vivos e mortos, sendo consideradas mortas as larvas que não reagiram ao toque após 24 horas do início do experimento. Para quantificar a eficiência do EO, foi aplicado o teste estatístico Probit (Finney, 1952) e a ação foi classificada por Cheng et al (2003).

Toxicidade

Para a avaliação da letalidade de *Artemia salina* Leach, foi preparada uma solução salina estoque de cada óleo essencial (LE) na concentração de 10.000 mg L⁻¹ e 0,02 mg de Tween 80 (tempo ativo). Alíquotas de 5, 50 e 500 µL destes foram transferidas para tubos de ensaio e completadas com solução salina já preparada até 5 mL, obtendo-se nas concentrações finais de 10, 100 e 1000 mg L⁻¹, respectivamente. Todos os ensaios foram realizados em triplicatas, onde dez larvas na fase náuplio foram transferidas para cada um dos tubos de ensaio. Para o controle da cor branca serão utilizados 5 mL de solução salina, para o controle positivo K₂Cr₂O₇ e para o controle negativo serão utilizados 5 mL de uma solução de 4 mg L⁻¹ de Tween 80. Após 24 horas de exposição, as larvas vivas foram contadas, considerando-se mortas aquelas que não se

movimentaram durante a observação ou com a leve agitação do frasco. Foi adotado o critério estabelecido por Dolabela (1997) para a classificação da toxicidade dos EO, sendo considerado altamente tóxico quando $CL_{50} \leq 80 \text{ mg L}^{-1}$, moderadamente tóxico para $80 \text{ mg L}^{-1} \leq CL_{50} \leq 250 \text{ mg L}^{-1}$ e levemente tóxico ou atóxico quando $CL_{50} \geq 250 \text{ mg L}^{-1}$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Toxicidade

O potencial tóxico dos OEs e seus compostos contra o *Aedes aegypti* pode variar significativamente de acordo com fatores intrínsecos e extrínsecos, espécie vegetal, partes da planta, idade de fabricação, quimiotipos e condições geográficas (como estação de ocorrência, precipitação, porcentagem de umidade, temperatura, luz solar e altitude) em que a planta foi coletada, a fonte de larvas e os métodos utilizados, em geral, para induzir diferentes respostas larvais (DIAS; MORAES, 2014).

Foi possível observar que os EO's foram classificados como atóxicos, portanto, suas aplicações podem ser relativamente aceitáveis. Segundo Forbes e Forbes (1994) o teste de toxicidade tem como objetivo avaliar ou prever os efeitos tóxicos sobre os sistemas biológicos e medir a toxicidade relativa das substâncias. Para a realização desse tipo de teste, é comum o uso de *Artemia salina* pois é um organismo de manipulação fácil em laboratório e de baixo custo econômico. O bioensaio de toxicidade com *Artemia salina* consiste em estimar a concentração de uma substância por meio da medição de uma resposta biológica, na qual há apenas um parâmetro envolvido: vida ou morte. O teste de letalidade permite a avaliação da toxicidade aguda e, por isso, é considerado essencial como bioensaio preliminar no estudo de compostos com potencial atividade biológica (REIS, 2012).

A concentração letal de 50% (CL_{50}) obtida para o ensaio de toxicidade foi $CL_{50} 251,2 \text{ mg L}^{-1}$ para *Citrus aurantium* e *Citrus aurantifolia*, permitindo a classificação de ambos os EOs como atóxicos segundo o critério de Dolabella (1997), que considera que um componente químico é altamente tóxico quando $CL_{50} \leq 80 \text{ mg L}^{-1}$, moderadamente tóxico para $80 \text{ mg L}^{-1} \leq CL_{50} \leq 250 \text{ mg L}^{-1}$ e levemente tóxico ou atóxico quando $CL_{50} \geq 250 \text{ mg L}^{-1}$.

Resultados semelhantes foram apresentados por pesquisadores ao longo dos anos, demonstrando que ps óleos essenciais de espécies do gênero *Citrus*, em especial *C. aurantium* e *C. aurantifolia*, apresentam ação específica em artrópodes vetores, sendo atóxicas para

Artemia salina e, portanto, não apresentando toxicidade para o meio ambiente e organismos não alvo da ação larvicida. Isto foi confirmado pelos estudos de Parra et al (2001), Ramos et al (2012), Sousa et al (2019), Veeraphant et al (2019) e Ajaiyeoba et al (2019), que atestaram com seus experimentos o uso seguro dos óleos essenciais de *C. aurantium* e *C. aurantifolia*.

Atividade larvicida

Através dos experimentos realizados, o presente estudo encontrou resultados promissores para os óleos essenciais extraídos de ambas as espécies. A Tabela 3 apresenta os resultados referentes à mortalidade de larvas de *Aedes aegypti* pela ação dos óleos essenciais de *Citrus aurantium*.

Tabela 3 – Atividade larvicida do óleo essencial de *Citrus aurantium* contra larvas de *Aedes aegypti*.

Concentração (mg L ⁻¹)	Mortalidade (%)	CL ₅₀ (mg L ⁻¹)	IC _{95%}	σ	χ^2	R ²
100	100					
90	100					
80	100					
70	100					
60	100					
50	90	13,87	9,71- 19,80	0,494	0,941	0,709
40	90					
30	60					
20	50					
10	50					

Fonte: elaborado pelo autor.

Como pode ser observado, a CL₅₀ encontrada corresponde à 13,87 mg L⁻¹. Conforme o critério estabelecido por Cheng et al. (2003), onde a CL₅₀ referente a estimativa de mortalidade de 50% de larvas do *Aedes aegypti* deve estar abaixo de 50 mg L⁻¹ para ser considerada com ação muito ativa e, portanto, muito efetiva no controle e combate ao mosquito vetor *Aedes aegypti*. Dessa forma, seu potencial de uso e aplicação está dentro do exigido pela WHO no que diz respeito à efetividade de um produto natural com ação larvicida e, portanto, seu uso é incentivado pela organização.

O uso de óleos essenciais no combate à vetores de arboviroses tem sido extenso ao longo da última década, com diversos pesquisadores de diferentes países apresentando resultados

similares quanto ao uso de plantas na interface saúde e ambiente.

Dessa forma, resultados semelhantes foram apresentados por Sanei-Dehkordi et al (2016) ao quantificar a CL₅₀ 31,20 ppm contra as larvas de *Anopheles stephensi* comprovando a ação larvicida do óleo essencial de *Citrus aurantium*. Elumalai et al (2019) também encontraram em seu estudo a CL₅₀ 116,97 mg/mL para ação larvicida contra larvas de *Aedes aegypti*, comprovando a eficiência do óleo essencial de *Citrus aurantium*. Assim como Fouad El-Akhal et al (2015), que ao quantificar a CL₅₀ 22,64 mg/L contra as larvas de *Anopheles labranchiae*, demonstrou a ação larvicida do óleo essencial de *Citrus aurantium* contra o vetor.

Além dos resultados encontrados com *Citrus aurantium*, pesquisas anteriores realizadas com *Citrus aurantifolia* também demonstraram ação larvicida contra artrópodes vetores de arbovíruses. A Tabela 4 apresenta os resultados referentes à mortalidade de larvas de *Aedes aegypti* pela ação dos óleos essenciais de *Citrus aurantifolia* encontrados no presente estudo.

Tabela 4 – Atividade larvicida do óleo essencial de *Citrus aurantifolia* contra larvas de *Aedes aegypti*.

Concentração (mg L ⁻¹)	Mortalidade (%)	CL ₅₀ (mg L ⁻¹)	IC _{95%}	σ	χ^2	R ²
100	100,0					
90	100,0					
80	100,0					
70	100,0					
60	90,0	13,77	9,35 - 20,27	0,563	0,988	0,716
50	80,0					
40	90,0					
30	60,0					
20	50,0					
10	50					

Fonte: elaborado pelo autor.

A CL₅₀ encontrada é de 13,77 mg L⁻¹. Assim, como o resultados obtido para *C. aurantium*, *C. aurantifolia* se enquadra no critério estabelecido por Cheng et al. (2003), apresentando uma CL₅₀ abaixo de 50 mg L⁻¹, que é considerada altamente eficaz no controle e combate ao mosquito vetor *Aedes aegypti*, sendo classificada como ação muito ativa. Portanto, o potencial de uso e aplicação do composto está em conformidade com os padrões estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para eficácia de produtos naturais com ação

larvicida.

Resultados semelhantes foram apresentados por Sarma, et al (2019) ao quantificar a CL50 128,82 ppm contra larvas de *Aedes aegypti*, utilizando-se da mesma espécie para extração do óleo essencial.

Ainda contra o mesmo vetor, *Aedes aegypti*, e por meio da utilização do óleo essencial de *Citrus aurantifolia*, temos como exemplo os resultados entrados nas pesquisas de Sousa et al (2019) e Vidal-Villacorta e Villacorta- González (2021).

Em seu estudo, Sousa et al (2019) ao quantificaram a CL50 69,71 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra larvas de *Aedes aegypti* por meio da ação larvicida do óleo essencial de *Citrus aurantifolia*. Já Vidal-Villacorta e Villacorta-González (2021) apresentaram como resultado uma CL50 540 mg L⁻¹ contra as larvas do mesmo vetor, através do uso do óleo essencial de *Citrus aurantifolia*.

Segundo Dias e Moraes (2014), a atividade larvicida dos compostos é classificada de acordo com critérios baseados em concentrações letais (CL50). Óleos com CL50 maior que 100 mg L⁻¹ devem ser considerados não ativos. Para serem considerados ativos, os OE's devem apresentar CL50 menor que 100 mg L⁻¹ e, dentre estes óleos, são considerados altamente ativos aqueles cujos valores de CL50 forem inferiores a 50 mg L⁻¹. Dessa forma, foi confirmado o alto potencial larvicida dos OE's avaliados no presente estudo, podendo ser considerados altamente ativos devido às CL50 de 13,87 mg L⁻¹ para *Citrus aurantium* e 13,77 mg L⁻¹ para *Citrus aurantifolia*.

Considerações finais

Através do experimentos realizados durante o estudo comprovou-se a ação larvicida dos óleos essenciais das cascas dos frutos das espécies *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* frente as larvas de *Aedes aegypti*, onde foram encontradas as concentrações letais (CL50) de 13,87 mg L⁻¹ para *Citrus aurantium* e 13,77 mg L⁻¹ para *Citrus aurantifolia*.

Dessa forma, o uso dos OE das duas espécies demonstra ser uma alternativa sustentável, economicamente viável e ambientalmente correta no combate ao mosquito *Aedes aegypti*, vetor de arboviroses de grande importância epidemiológica em países em desenvolvimento, quando comparada aos tradicionais inseticidas.

REFERÊNCIAS

- Aguiar, M. T., Oliveira, J. P. M., Lima, T. P., Pereira, A. P. M., Mouchrek Filho, V. E., & Everton, G. O. (2021). Atividade anti-inflamatória in vitro do óleo essencial das folhas de *Psidium guajava* (goiabeira). In *Anais do IV Simpósio de Graduação e Pós Graduação do Departamento Acadêmico de Química e Biologia da UTFPR, Curitiba, PR*.
- Ajaiyeoba, E., Salawu, K., & Ogbole, O. (2016). Radical scavenging and cytotoxicity evaluation of eight extracts of *Citrus limon* and *Citrus aurantifolia*.
- AlSaadawi, I. S., Arif, M. B., & AlRubeaa, A. J. (1985). Allelopathic effects of *Citrus aurantium* L. II. Isolation, characterization, and biological activities of phytotoxins. *Journal of chemical ecology*, 11, 1527-1534.
- Amaral, M. et al. (2007). Composição química dos óleos essenciais e atividades biológicas de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (verbenaceae), *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 17(2), 189-197.
- Andrade, M., Ribeiro-Santos, R., & Silva, A. S. (2021). Essential Oils from Plants: Industrial Applications and Biotechnological Production. *Exploring Plant Cells for the Production of Compounds of Interest*, 145-170.
- Araújo, J. S. F. D. (2019). Micropartículas de óleo essencial de laranja doce (*Citrus aurantium* var. *dulcis*) em matriz de gelatina e maltodextrina.
- Brasil. Ministério da Saúde (BR). DATASUS. Informações de Saúde (TABNET). [Internet]. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/denguebma.def>>. Acesso em: 22 de fevereiro de 2024.

Carvalho-Freitas, M. I. R., & Costa, M. (2002). Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(12), 1629-1633.

Chang, R., Morais, S. A. L., Nascimento, E. D., Cunha, L. C., Rocha, E. D. O., Aquino, F. J. T., ... & Martins, C. H. (2011). Essential oil composition and antioxidant and antimicrobial properties of *Campomanesia pubescens* O. Berg, Native of Brazilian Cerrado. *Lat. Am. J. Pharm*, 30(9), 1843-8.

Cheng, S. S., Chang, H. T., Chang, S. T., Tsai, K. H., & Chen, W. J. (2003). Bioactivity of selected plant essential oils against the yellow fever mosquito *Aedes aegypti* larvae. *Bioresource Technology*, 89(1), 99-102.

Colegate, S. M., & Molyneux, R. J. (Eds.). (2007). *Bioactive natural products: detection, isolation, and structural determination*. CRC press.

Craske, J. D., Suryadi, N., & Wootton, M. (2005). A comparison of the peel oil components of Australian native lime (*Microcitrus australe*) and Mexican lime (*Citrus aurantifolia* Swingle). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 85(3), 522-525.

Crowell, P. L. (1997). Preventive effects of citrus limonoids on câncer. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 216(3), 277-283.

De Moraes Pultrini, A., Galindo, L. A., & Costa, M. (2006). Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life sciences*, 78(15), 1720-1725.

Dolabela, M. F. (1997). Triagem in vitro para atividade antitumoral e anti-T. cruzi de extratos vegetais, produtos naturais e substâncias sintéticas. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais.

El-Akhal, F., Lalami, A. E. O., & Guemmouh, R. (2015). Larvicidal activity of essential oils of *Citrus sinensis* and *Citrus aurantium* (Rutaceae) cultivated in Morocco against the malaria

vector *Anopheles labranchiae* (Diptera: Culicidae). *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(6), 458-462.

Elumalai, K., Narendiran, N. J., Packiam, S. M., & Sasikala, J. (2019). GC-MS analysis of phytochemical constituents, insecticidal and larvicidal activity of *Citrus aurantium* against the pulse beetle, *Callosobruchus maculatus* (Fabricius) and dengue vector, *Aedes aegypti* L (Arthropoda: Hexapoda). *Uttar Pradesh Journal of Zoology*, 39(3), 118-132.

Enejoh, O. S., Ogunyemi, I. O., Bala, M. S., Oruene, I. S., Suleiman, M. M., & Ambali, S. F. (2015). Ethnomedical importance of *Citrus aurantifolia* (christm) swingle. *The Pharma Innovation*, 4(8, Part A), 1.

Farmacopeia, C. (2019). *Farmacopeia Brasileira: volume 2: 6ª edição*.

Finney, D. J. (1952). *Probit Analysis*. Cambridge, Great Britain: Cambridge University Press.

Forattini, O. P. (1962). *Entomologia médica* (Vol. 4). [Univ. de São Paulo] Faculdade de Higiene e Saúde Pública, Departamento de Parasitologia.

Forattini, O. P. (1996). *Culicidologia médica: identificação, biologia, epidemiologia* Vol. 2. Edusp.

Forbes, V. E., & Forbes, T. L. (1994). Integrated ecotoxicology: linking fate and effect within a biological hierarchy. *Em Ecotoxicology in Theory and Practice*, 149-183.

Freitas, M. D. D. (2021). *Estudo fitoquímico e avaliação do potencial biológico de Citrus aurantium L.*

Ghosh, A., Chowdhury, N., & Chandra, G. (2012). Plant extracts as potential mosquito larvicides. *The Indian journal of medical research*, 135(5), 581.

Gobbo-Neto, L., & Lopes, N. P. (2007). *Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo*

de metabólitos secundários. *Química nova*, 30, 374-381.

Hirota, R., Roger, N. N., Nakamura, H., Song, H. S., Sawamura, M., & Suganuma, N. (2010). Anti-inflammatory effects of limonene from yuzu (*Citrus junos* Tanaka) essential oil on eosinophils. *Journal of food science*, 75(3), H87-H92.

Jain, S., Arora, P., & Popli, H. (2020). A comprehensive review on *Citrus aurantifolia* essential oil: its phytochemistry and pharmacological aspects.

Kishore, N., Mishra, B. B., Tiwari, V. K., & Tripathi, V. (2011). A review on natural products with mosquitocidal potentials. Opportunity, challenge and scope of natural products in medicinal chemistry. *Kerala: Research Signpost*, 11, 335-65.

Lagha-Benamrouche, S., & Madani, K. (2013). Phenolic contents and antioxidant activity of orange varieties (*Citrus sinensis* L. and *Citrus aurantium* L.) cultivated in Algeria: Peels and leaves. *Industrial Crops and Products*, 50, 723-730.

Lemes, R. S., Alves, C. C., Estevam, E. B., Santiago, M. B., Martins, C. H., Santos, T. C. D., ... & Miranda, M. L. (2018). Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from *Citrus aurantifolia* leaves and fruit peel against oral pathogenic bacteria. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 90, 1285-1292.

Lin, L. Y., Chuang, C. H., Chen, H. C., & Yang, K. M. (2019). Lime (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) essential oils: Volatile compounds, antioxidant capacity, and hypolipidemic effect. *Foods*, 8(9), 398.

Loris, R. (2002). Principles of structures of animal and plant lectins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1572(2-3), 198-208.

Maróstica Jr, M. R., & Pastore, G. M. (2007). Production of R-(+)- α -terpineol by the biotransformation of limonene from orange essential oil, using cassava waste water as medium. *Food Chemistry*, 101(1), 345-350.

Matos, F. D. A. (2009). *Introdução à Fitoquímica Experimental*, 3ª. Edição, UFC, Fortaleza.

Moyses, V. da C., & Bonatti, A. F. (2021). A educação em saúde e a intersectorialidade como estratégia de prevenção e controle das arboviroses. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

Nerio, L. S., Olivero-Verbel, J., & Stashenko, E. (2010). Repellent activity of essential oils: a review. *Bioresource technology*, 101(1), 372-378.

Neto, J. D. R., Ferreira, M. L., Almeida, R. A., Sousa, B. A., Mouchrek Filho, V. E., & Everton, G. O. (2021). Bioatividade larvícida do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) frente *Aedes aegypti*. In IV Simpósio de Graduação e Pós Graduação do Departamento Acadêmico de Química e Biologia da UTFPR, Curitiba, PR.

Neves, D. P., Melo, A. L., Genaro, O., & Linardi, P. M. (2016). *Parasitologia Humana*. 13ª edição. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu.

Nogueira, A. J. L., Fabri, A. N., França, C. R. C., Mendes, R. J. A., & Rosa, I. G. (2019). Determinantes ambientais que favorecem a ocorrência da esquistossomose em um bairro de São Luís, Maranhão. In: 16º Congresso Nacional de Meio Ambiente, Poços de Caldas.

Ozdemir, F. A., Kilic, O., & Yildirimli, S. (2017). Essential Oil Composition and Antimicrobial Activity of Endemic *Phlomis sieheana* Rech. From Bingol (Turkey). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 20(2), 516-523.

Parra, A. L., Yhebra, R. S., Sardiñas, I. G., & Buela, L. I. (2001). Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. *Phytomedicine*, 8(5), 395-400.

Pavela, R. (2015). Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: a review. *Industrial crops and products*, 76, 174-187.

Paz, M. M. D. (2018). Avaliação do efeito anti-*Leishmania infantum* de nanoemulsões

contendo óleos essenciais de Citrus spp. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) - Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

Ramos, K. O., Sánchez, Y. H., Pérez, N. V., & Villafaña, O. P. (2012). Antioxidant activity in vitro and toxicity of hydroalcoholic extracts from Citrus spp. (Rutaceae) leaves. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 17(4), 368-379.

Rozza, A. L., de Mello Moraes, T., Kushima, H., Tanimoto, A., Marques, M. O. M., Bauab, T. M., ... & Pellizzon, C. H. (2011). Gastroprotective mechanisms of Citrus lemon (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β -pinene: Involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E2. *Chemico-b.*

SEMUS. Secretaria Municipal de Saúde. São Luís, Maranhão. Disponível em:<
https://www.saoluis.ma.gov.br/midias/anexos/4012_plano_municipal_de_saude_2022-2025.pdf>. Acesso em: 18 de fevereiro de 2024.

III. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos resultados obtidos neste estudo, tornou-se evidente que os óleos essenciais derivados dos epicarpos dos frutos das espécies *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia* demonstraram uma ação larvicida significativa contra as larvas do mosquito vetor *Aedes aegypti*. A determinação das concentrações letais (CL50) em 13,87 mg L⁻¹ para *Citrus aurantium* e 13,77 mg L⁻¹ para *Citrus aurantifolia* reforça a eficácia desses compostos na erradicação das larvas do vetor.

Estes resultados não apenas corroboram a eficácia dos óleos essenciais extraídos das cascas das espécies de *Citrus* selecionadas para este estudo, mas também destacam sua relevância como uma estratégia inédita e promissora no controle do mosquito *Aedes aegypti*, responsável pela transmissão de arboviroses de grande importância epidemiológica em regiões tropicais em desenvolvimento. Além disso, é importante ressaltar a viabilidade econômica e ambiental do uso desses óleos essenciais em comparação com os inseticidas convencionais, o que os posiciona como uma abordagem sustentável no enfrentamento desse desafio de saúde pública.

A pesquisa fornece uma contribuição significativa para o campo da saúde pública e epidemiologia, oferecendo uma alternativa promissora e sustentável para o controle de doenças transmitidas por mosquitos. A utilização de óleos essenciais de plantas, como os derivados das espécies *Citrus aurantium* L. e *Citrus aurantifolia*, apresenta um potencial considerável para complementar ou até mesmo substituir os métodos convencionais de controle de vetores. No entanto, é importante ressaltar a necessidade de estudos adicionais para avaliar a eficácia desses óleos em diferentes condições ambientais e em outras espécies de mosquitos vetores, a fim de garantir sua eficácia e segurança a longo prazo.

Em suma, os resultados deste estudo oferecem uma base sólida para a continuidade da pesquisa e o desenvolvimento de estratégias de controle de vetores mais eficazes e sustentáveis, contribuindo assim para a melhoria da saúde pública em áreas afetadas por doenças transmitidas por mosquitos.

REFERÊNCIAS

- ABES (Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental). Portal eletrônico da Abes. Disponível no endereço: <http://www.abes-dn.org.br/> acessado no dia 16 de maio de 2023.
- ABDEL-MOHSEN *et al.* 2020. Chitosan-glucan complex hollow fibers reinforced collagen wound dressing embedded with aloe vera. II. Multifunctional properties to promote cutaneous wound healing. *International Journal of Pharmaceutics*, 582, 119349.
- AKHTAR *et al.* 2022. Neglected Tropical Diseases: Challenges and Strategies for Control and Elimination. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 12: 856420.
- ALAM *et al.* 2022. Recent developments made in the assessment of the antidiabetic potential of gymnema species-From 2016 to 2020. *Journal of Ethnopharmacology*, 286, 114908.
- ALMEIDA *et al.* 2020. Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: impactos na saúde urbana. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25, 3857-3868.
- AL-SNAFI, A. E. (2016). Chemical constituents and medical importance of *Citrus aurantifolia* (lime). *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*, 8(8), 1302-1308.
- ARGOTA-PÉREZ & IANNACONE. 2022. Depredación Larvaria de *Aedes Aegypti* (Linnaeus, 1762) por el Biorregulador *Gambusia Punctata* (Poey, 1854) en Condiciones Nocturnas. *Neotropical Helminthology*, 16(1), 21-27.
- ASADI-SAMANI, Majid *et al.* Medicinal plants with hepatoprotective activity in Iranian folk medicine. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 5, n. 2, p. 146-157, 2015.
- BRIONES-LABARCA *et al.* 2017. Nutritional and phytochemical profiles of edible parts of beetroot (*Beta vulgaris* L.) and their potential health benefits. *International Journal of Food Science & Technology*, v. 52, n. 10, p. 2126-2134.

BRITO *et al.* 2013. Larvicidal activity of *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* Cry11Aa toxin against *Haemagogus* and *Culex* (Diptera: Culicidae) mosquito species. *Journal of Invertebrate Pathology*, 112(2), 123-126.

BRUSTOLIN *et al.* 2019. Organic citrus production under Brazilian conditions: A review. *Scientia Horticulturae*, 246, 1-12.

CAMPOS *et al.* 2019. Uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos: revisão de literatura. *Mostra Científica da Farmácia*, 6(1).

CAPPELARI, Bruno Egídio; MENEGHEL, Stela Nazareth. VIOLÊNCIAS E VULNERABILIDADES: DESIGUALDADE SOCIAL E DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS. *CONNECTION LINE-REVISTA ELETRÔNICA DO UNIVAG*, n. 26, 2021.

CAPRARA *et al.*. (2014). Irregular water supply, household usage and dengue: a bio-social study in the Brazilian Northeast. *Cadernos de Saúde Pública*, 30(2), 251-263.

CARRASCO *et al.* 2018. Antioxidant activity and cytotoxicity on human cancer cell lines of *Citrus aurantifolia* essential oil obtained by hydrodistillation. *Journal of Medicinal Food*, 21(2), 186-192.

CARVALHO *et al.* 2022. Mass production of genetically modified *Aedes aegypti* for field releases in Brazil. *Journal of Visualized Experiments*, (98), e52525.

CASTRO & FIGUEIREDO. 2019. Saberes tradicionais, biodiversidade, práticas integrativas e complementares: o uso de plantas medicinais no SUS. *Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde*, 15(31), 56.

CHEN *et al.* 2012. A review of citrus aurantium and its principal compounds on the management of metabolic syndrome and obesity. *Evid Based Complement Alternat Med*.

2012;2012:1-10.

CHEN *et al.* 2022. Monitoring and mechanisms of insecticide resistance in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) populations from Guangzhou, China. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 180, 105667.

COSTA, F. M. et al. Saneamento básico e arboviroses: a importância da participação comunitária. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 2, p. 495-504, 2020.

CUENCA *et al.* 2013. Genomics of the origin and evolution of Citrus. *Nature*, 494(7437), 66-72.

CUNHA & FERREIRA. 2019. Análise crítica por comparação entre modelos de qualidade de água aplicados em rios poluídos: contribuições à saúde, água e saneamento. *Engenharia Sanitaria e Ambiental*, 24, 473-480.

CURK *et al.* 2016. Phylogenetic origin of limes and lemons revealed by cytoplasmic and nuclear markers. *Annals of Botany*, 117(4), 565-583.

CUTRIM *et al.* 2019. Avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante dos óleos essenciais e extratos hidroalcoólicos de *Zingiber officinale* (Gengibre) e *Rosmarinus officinalis* (Alecrim). *Revista Virtual de Química*, v. 11, n. 1, p. 60-81.

DA SILVA *et al.* 2019. O uso de três plantas medicinais populares no Brasil: uma revisão da literatura.

DE ARAUJO SOUSA *et al.* 2020. Prospecção Tecnológica, com Ênfase nas Atividades Biológicas Nematicida e Larvicida, do Óleo Essencial do Cravo-da-Índia e do Eugenol. *Cadernos de Prospecção*, v. 13, n. 1, p. 154-154.

DE MELO *et al.* 2021. Extração, identificação e estudo do potencial antimicrobiano do óleo essencial de pimenta-preta (*Piper nigrum* L.), biomonitorado por *Artemia salina* Leach. *Holos*,

v. 1, p. 1-16.

DE MELO TENÓRIO, Fabiana; DE SOUSA LOPES, José Lidemberg, 2022. A DENGUE: RETRATO DE SUA INCIDÊNCIA ENTRE 2016 A 2020 NA CIDADE DE ARAPIRACA EM ALAGOAS, BRASIL THE DENGUE: PORTRAIT OF ITS INCIDENCE BETWEEN 2016 TO 2020 IN THE CITY ARAPIRACA IN ALAGOAS, BRAZIL1.

DE MENEZES FILHO & DE SOUZA CASTRO. 2020. Avaliação físico-química e atividade antifúngica do óleo essencial de *Myrocarpus fastigiatus* e óleo-resina de *Copaifera multijuga*. Revista Arquivos Científicos (IMMES), v. 3, n. 1, p. 117-123.

DIAS & BATTIROLA. 2022. Tratamento de resíduos sólidos: uma análise dos planos de saneamento básico dos municípios mato-grossenses da sub-bacia do rio Xingu. Research, Society and Development, 11(16), e338111637943-e338111637943.

ERNST, E. 2002. The risk–benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. Annals of internal medicine, 136(1), 42-53.

ESHGHI *et al.* 2010. Effects of Aloe vera cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, blind, placebo-control study. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 16(6), 647-650.

FERREIRA *et al.* 2022. Progress and Challenges in Vaccine Development for Arboviruses. Vaccines 10(2): 125.

FERREIRA *et al.* 2021. Desafios e controvérsias do novo marco legal do saneamento básico no Brasil. Brazilian Journal of Development, 7(7), 65449-65468.

GARCIA *et al.* 2022. Mechanisms of action of *Eucalyptus citriodora* and *Cymbopogon nardus* essential oils against *Aedes aegypti* larvae. Pest Management Science, 78(3), 1036-1044.

GRANGEIRO, Ester Luiz de Araújo; RIBEIRO, Márcia Maria Rios; MIRANDA, Livia Izabel Bezerra de. Integração de políticas públicas no Brasil: o caso dos setores de recursos hídricos, urbano e saneamento. *Cadernos Metrópole*, v. 22, p. 417-434, 2020.

GRUENWALD *et al.* 2004. Safety and efficacy of Citrus aurantium for weight loss. *Am J Cardiol.* 2004;94(10):1359-61.

GUBLER *et al.* 2017. Dengue and Zika: Control and Antiviral Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology* 8: 899.

GUBLER *et al.* 2020. Yellow Fever: Yesteryears and the Future. *Current Opinion in Virology* 43: 79-84.

GUPTA *et al.* 2013. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS journal*, 15, 195-218.

HAAZ *et al.* 2006. Citrus aurantium and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obes Rev.* 2006;7(1):79-88.

HADINEGORO *et al.* 2015. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *New England Journal of Medicine* 373(13): 1195-1206.

HONG, X., Wang, Q., Hu, G., Zhang, Y., Liu, Y., Yao, H., & Zheng, S. (2018). Effect of Aurantii Fructus Immaturus Extracts on Weight Loss and Gut Microbiota in High Fat Diet-Induced Obese C57BL/6 Mice. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(7), 1568.

HOTEZ *et al.* 2019. Neglected tropical diseases in sub-Saharan Africa: review of their prevalence, distribution, and disease burden. *PLoS Negl Trop Dis* 13(1): e0006500.

HYPERICUM DEPRESSION TRIAL STUDY GROUP, & HYPERICUM DEPRESSION TRIAL STUDY GROUP. 2002. Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Jama*, 287(14), 1807-1814.

JAWAD et al. 2019. Safety and efficacy profile of Echinacea purpurea to prevent common cold episodes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012.

JAYAPRAKASHA, G. K., Singh, R. P., & Sakariah, K. K. (2007). Antioxidant activity of grapefruit and lime peel extracts. Journal of agricultural and food chemistry, 55(3), 116-122.

JOHNSON et al. 2022. Aedes aegypti trap comparison using passive and active trapping methods to capture living and nonliving adult mosquitoes. Journal of Medical Entomology, 59(1), 48-55.

KOUTINAS et al. 2014. Valorization of food waste for the production of chemicals, materials and fuels: case study in the European Union. Waste Management, v. 34, n. 11, p. 1914-1921.

LANÇON. 2016. Resveratrol in cancer: from basic research to bedside. Annals of the New York Academy of Sciences, 1403(1), 132–149.

LEE, S., & RHEE, D. K. 2017. Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. Journal of ginseng research, 41(4), 589-594.

LI et al. 2021. Evaluation of insecticide susceptibility and resistance to lambda-cyhalothrin in Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) field populations from China. PLoS Neglected Tropical Diseases, 15(2), e0009066.

LI, Yong et al. (Poly) phenol intake, plant-rich dietary patterns and cardiometabolic health: a cross-sectional study. Food & Function, v. 14, n. 9, p. 4078-4091, 2023.

LI et al. 2018. Soil management practices for sustainable citrus production: A review. Scientia Horticulturae, 234, 169-180.

LIMA et al. 2019. Larvicidal activity of Cymbopogon citratus essential oil against Aedes

aegypti. J Essent Oil Res. 2019;31(1):58-64.

LIMA *et al.* 2021. Essential oils and their major compounds in the treatment of chronic skin diseases: A review of recent studies. *Molecules*, 26(4), 1046.

LIMA-CAMARA *et al.* 2021. Interactions Between Mosquito Vectors and Arboviruses: The Role of Microbiota and Immunity. *Frontiers in Microbiology* 12: 765013.

MACIEL-DE-FREITAS *et al.* 2014. Household survey of container-breeding mosquitoes and climatic factors influencing the prevalence of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in a dengue-endemic area in Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 109(6), 759-767.

MALIK, Sonia. Exploring Plant Cells for the Production of Compounds of Interest. 1. ed. Springer Cham, 2021. E-book. Disponível em: <[Exploring Plant Cells for the Production of Compounds of Interest | SpringerLink](#)>. Acesso em: 18 de março de 2023.

MARTINS *et al.* 2023. Mechanisms of larvicidal action of *Piper aduncum* (Piperaceae) extracts against *Aedes aegypti* larvae. *Pest Management Science*, 79(1), 246-255.

MISHRA *et al.* 2022. Essential oil of *Ocimum basilicum* inhibits biofilm formation and virulence factor production in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Applied Microbiology*, 132(1), 215-228.

MURRELL *et al.* 2021. Evaluation of an improved synthetic lure and trap for collecting *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*, 50(6), 1160-1167.

NASRI *et al.* 2015. The effects of *Citrus aurantium* on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Phytother Res.* 2015;29(4):565-73.

NEWMAN & CRAGG. 2016. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of natural products*, 79(3), 629-661.

NICOLUSSI *et al.* 2022. Echinacea as a potential force against coronavirus infections? A mini-review of randomized controlled trials in adults and children. *Microorganisms*, 10(2), 211.

OLLITRAULT *et al.* 2012. Citrus genetic diversity of unexplored regions revealed by SSR markers from the keraji mandarin core collection (*Citrus* spp.). *Tree Genetics & Genomes*, 8(2), 231-241.

PEREIRA *et al.* 2021. Larvicidal activity of *Annona muricata* (Annonaceae) extracts and their mechanisms against *Aedes aegypti* larvae. *Pest Management Science*, 77(10), 4313-4323.

PINAZO *et al.* 2020. Challenges in the management of Chagas disease in Latin-American migrants in Europe. *Clinical Microbiology and Infection* 26(7): 880-886.

QUEIROZ, Josiane Teresinha Matos de; SILVA, Priscila Neves; HELLER, Léo. Novos pressupostos para o saneamento no controle de arboviroses no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, p. e00223719, 2020.

RAHIMI *et al.* 2023. Larvicidal activity of *Piper sarmentosum* leaf extracts against *Aedes aegypti*. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*, 17(1), 60-69.

RAHMANI *et al.* 2015. Aloe vera: Potential candidate in health management via modulation of biological activities. *Pharmacognosy reviews*, 9(18), 120.

RAMOS *et al.* 2023. Reaproveitamento de resíduos alimentares: Desenvolvimento e caracterização de farinha de casca de tangerina (*Citrus reticulata*). *Scientia Plena*, 19(4).

RAWANI *et al.* 2019. Insecticide resistance in field populations of *Aedes aegypti* in India. *Pest Management Science*, 75(11), 2745-2756.

REYGAERT. 2018. Green tea catechins: Their use in treating and preventing infectious diseases. *BioMed research international*, 2018.

RIBEIRO *et al.* 2021. Drug Resistance in Malaria: Advances and Contributions from Brazil. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 11: 681241.

RIED. 2016. Garlic lowers blood pressure in hypertensive individuals, regulates serum cholesterol, and stimulates immunity: an updated meta-analysis and review. *The Journal of nutrition*, 146(2), 389S-396S.

RODRIGUEZ *et al.* 2017. Assessing insecticide resistance status in *Aedes aegypti* in Cuba: implications for dengue control. *Insects*, 8(1), 20.

ROOSE, M.L.; MOHAMED, A.A.M.A. *Citrus genetics, breeding and biotechnology*. 1st ed. Wallingford, Reino Unido: CABI, 2019.

SANTOS *et al.* 2016. Larvicidal activity of *Annona muricata* and *Annona squamosa* extracts against mosquitoes. *Acta Amaz.* 2016;46(1):93-98.

SANTOS *et al.* 2023. Social representations of dengue fever in a Brazilian urban community: a qualitative study. *Revista de Saúde Pública*, 57, 34.

SANTOS *et al.* 2017. Saneamento ambiental como estratégia de prevenção das arboviroses: uma revisão integrativa. *Saúde em Debate*, v. 41, n. 115, p. 671-683, 2017.

SANTOS & SILVA. 2021. *Citrus aurantifolia*: A source of bioactive compounds with potential therapeutic application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 188, 187-196.

SANTOS *et al.* 2020. Citrus by-products: characterization and potential applications. *Food and Bioproducts Processing*, 119, 85-101.

SANTOS *et al.* 2022. Larvicidal activity of *Melaleuca alternifolia*, *Mentha piperita*, and *Lavandula angustifolia* essential oils against *Aedes aegypti* L. larvae. *Industrial Crops and Products*, 177, 114366.

SARKER, S. D., & NAHAR, L. 2022 . Natural products isolation: Methods and protocols. Springer Nature.

SARRIS, J. (2018). Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytotherapy Research*, 32(7), 1147-1162.

SCUARCIALUPI, Ligia Neves. Priorização da vigilância epidemiológica de doenças tropicais negligenciadas em áreas silenciosas: o caso da esporotricose felina no município de Guarulhos. 2022. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SHARMA *et al.* 2019. Antibacterial activity of essential oils from *Citrus aurantifolia* (lime) against selected pathogenic bacteria. *Journal of Medical Plants Studies*, 7(2), 01-06.

SHETH *et al.* 2019. Pharmacological review on *Citrus aurantifolia* (lime). *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(6), 182-196.

SILVA *et al.* Larvicidal activity of *Azadirachta indica* extracts against *Aedes aegypti*. *J Med Entomol.* 2018;55(3):641-645.

SILVA *et al.* 2019. Acute toxicity of medicinal plant extracts against *Drosophila melanogaster*: a comparative study. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(14), 13931-13940.

SILVA, Nathiel de Sousa *et al.* Avaliação da relação entre a climatologia, as condições sanitárias (lixo) e a ocorrência de arboviroses (Dengue e Chikungunya) em Quixadá-CE no período entre 2016 e 2019. *Revista Brasileira de Meteorologia*, v. 35, p. 485-492, 2020.

SILVA *et al.* 2021. Larvicidal activity of *Lippia sidoides* Cham., *Ocimum basilicum* L., and *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. essential oils against *Aedes aegypti* L. larvae. *Industrial Crops and Products*, 168, 113650.

SILVA *et al.* 2018. Energy potential of cassava residues for bioenergy production. *Renewable Energy*, 117, 150-157.

SILVA *et al.* 2022. Dengue control through community participation in Northeast Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 56, 59.

SILVA, R. F. et al. Saneamento ambiental e a incidência de arboviroses em áreas urbanas: uma revisão integrativa. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, v. 24, n. 4, p. 765-772, 2019.

SILVA *et al.* 2022. Larvicidal activity of *Lippia sidoides* Cham. leaf extracts against *Aedes aegypti*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 195-200.

SMITH *et al.* 2017. Phylogenetic relationships among the cultivated citrus revealed by SSR markers. *Plant Systematics and Evolution*, 303(10), 1405-1419.

SOUZA *et al.* 2021. Larvicidal activity of *Mentha piperita* essential oil against *Aedes aegypti*. *J Essent Oil Res.* 2021;33(3):224-230.

SOUZA *et al.* 2020. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of the ethanolic extract of *Citrus aurantifolia* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 253, 112646

STOHS *et al.* 2011. A review of the safety and efficacy of *Citrus aurantium* in weight management. *J Am Coll Nutr.* 2011;30(6):655-63.

STREZOV *et al.* Opportunities for bioenergy recovery from food waste. *Resources, Conservation and Recycling*, v. 123, p. 1-8

SUNDAR *et al.* 2022. Advances in the Treatment of Leishmaniasis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 112(1): 48-61.

SUNTAR *et al.* 2018. An overview on *Citrus aurantium* L.: Its functions as food ingredient and therapeutic agent. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.

TAN *et al.* 2023. Larvicidal effect of *Cinnamomum zeylanicum*, *Eucalyptus globulus*, and *Thymus vulgaris* essential oils against *Aedes aegypti* larvae. *Journal of Pest Science*, 96(1),

215-228.

TEIXEIRA & NOVELLO. 2020. Aspectos físico-químicos, nutricionais e sensoriais da adição de subprodutos de frutos do gênero *Citrus* em produtos de gelificação: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 9(3), e180932669-e180932669.

TEP, S., Lim, S. L., & Yeo, C. K. (2015). Effects of *Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle juice on hyperlipidemia and liver damage induced by high-fat diet in rats. *Journal of traditional and complementary medicine*, 5(3), 161-166.

VIANA & EHRL. 2021. O abastecimento de água e esgotamento sanitário brasileiro: a atuação das empresas públicas e privadas entre 2008 e 2018. *Razão Contábil e Finanças*, 12(1).

VIANA-MEDEIROS *et al.* 2020. Insecticide resistance in *Aedes aegypti* populations from Ceará, Brazil. *Parasites & Vectors*, 13(1), 1-12.

WANG *et al.* 2021. Metabolic activation of the toxic natural products from herbal and dietary supplements leading to toxicities. *Frontiers in pharmacology*, 12, 758468.

WANG *et al.* 2023. Field evaluation of the sterile insect technique using *Wolbachia*-infected *Aedes aegypti* for population suppression in a residential area of China. *Parasites & Vectors*, 16(1), 47.

WEAVER *et al.* 2018. Zika, Chikungunya, and Other Emerging Vector-Borne Viral Diseases. *Annual Review of Medicine* 69: 395-408.

World Health Organization (WHO). (2019) Dengue Control. Disponível em: <https://www.who.int/denguecontrol/en/>.

World Health Organization (WHO). (2020) Neglected Tropical Diseases: Key Facts. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/neglected-tropical-diseases>.

World Health Organization (WHO). (2021) Dengue and Severe Dengue: Key Facts. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

World Health Organization (WHO). (2021) Integrated Vector Management to Control Malaria and Other Vector-Borne Diseases. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/integrated-vector-management-to-control-malaria-and-other-vector-borne-diseases>.

YADAV *et al.* 2022. Resveratrol: A potential therapeutic natural polyphenol for neurodegenerative diseases associated with mitochondrial dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*, 3811.

ZHANG *et al.* 2021. Larvicidal activity of *Euphorbia tirucalli*, *Annona muricata*, and *Piper nigrum* extracts against *Aedes aegypti*. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 24(4), 1121-1124.

ZHENG *et al.* 2011. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 94(2), 601-610.

ZUHARAH *et al.* 2019. Larvicidal effect of *Piper sarmentosum* extracts against *Aedes aegypti* larvae. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 9(2), 100-104.

ANEXO

Fotos das condições de saneamento básico do bairro Sá Viana, registradas em 2019, durante pesquisa de campo do grupo BIOMESC, para coleta de caramujos infectados por esquistossomose. Fonte: arquivo pessoal.





APÊNDICE

Artigo submetido ao periódico *Ciência e Natura*

CHEMICAL CHARACTERIZATION, TOXICITY AND LARVICIDAL EFFECT OF ESSENTIAL OILS FROM THE PEELS OF *Citrus aurantium* L. and *Citrus aurantifolia* SWINGLE AGAINST THE LARVAE OF *Aedes aegypti*

ABSTRACT

The present study evaluated the larvicidal activity of the essential oils from the epicarp of the fruits of *Citrus aurantium* (bitter orange) and *Citrus aurantifolia* (lime) against *Aedes aegypti* larvae. The essential oils were extracted by hydrodistillation, and the chemical constituents were identified by GC-MS, with limonene being the major constituent for both *Citrus aurantium* and *Citrus aurantifolia*. Toxicity was assessed by bioassay with *Artemia salina* Leach, and larvicidal activity against *Aedes aegypti* was subsequently evaluated. Statistical analysis followed the Probit method. The lethal concentration of 50% (LC50) obtained for the toxicity assay was 251.2 mg L⁻¹ for both *Citrus aurantium* and *Citrus aurantifolia*, classifying both essential oils as non-toxic. For the larvicidal action of the essential oils, there was mortality of *Aedes aegypti* larvae at concentrations of 10-100 mg L⁻¹, and the LC50 of 38.2 mg L⁻¹ and 41.7 mg L⁻¹ for *Citrus aurantium* and *Citrus aurantifolia*, respectively, were quantified. The results indicate that the evaluated essential oils are composed of substances that have a good larvicidal effect against *Aedes aegypti*, stimulating their potential application.

Keywords: *Artemia*; Larvae; Probit.

INTRODUCTION

The *Aedes aegypti* mosquito is a vector of arboviruses of great epidemiological importance, showing a wide geographical range and having its distribution and expansion

influenced by various factors, such as lack of basic sanitation, urban occupation increase, absence of urban infrastructure, inadequate water storage, improper disposal of solid waste, among others (Moyses & Bonatti, 2021).

Arboviruses are considered infectious diseases of great impact on public health, especially in developing countries, and their monitoring has been constant in the Americas and other tropical regions of the planet, with emphasis on cases of Dengue, Chikungunya, Yellow Fever, and Zika. The presence of these diseases in Brazil, a country where dengue is considered endemic, represents a major challenge for public health, since there are still no specific vaccines or antiviral treatments (Viana et al., 2018). Thus, national arbovirus control programs focus their activities on vector control actions to reduce infection cases in the country (Chang et al., 2011).

In this sense, plants of various species have been used throughout history in the biological control of vectors, being sources of biologically active components used in the production of natural products, drugs, and remedies (Simões et al., 2017). In addition, the great need for new larvicidal products, as well as the search for alternatives in mosquito control, mainly those of natural and sustainable origin, non-polluting and that do not pose risks to other species, has led to the experimentation of plant species that have constituents with larvicidal, pupicidal, ovicidal, or repellent potential for arbovirus vectors (Shaaan et al., 2005; Nerio et al., 2009; Kishore et al., 2011; Pavela, 2015; Ghosh et al., 2012).

Coincidentally, many plant species cultivated for human consumption have bioactive properties with pharmacological potential and can be used in bioprospective research. This is the case of the species *Citrus aurantium* L. and *Citrus aurantifolia* Swingle, popularly known as bitter orange and lime, used in the diet and traditional medicine of the Maranhão communities, the species have considerable production of essential oils, a common characteristic in the Rutaceae family, especially in the *Citrus* genus, where other species have been proven to have larvicidal, pharmacological, antioxidant, and antimicrobial potentials (Alsaadawi et al., 1985; Craske et al., 2005; Akhlaghi et al., 2011; Tundis et al., 2012; Lagha-Benamrouche & Madani, 2013; Suntar et al., 2018; Enejoh et al.; Lin et al., 2019; Jain et al., 2020). Thus, the present study evaluated the larvicidal activity of essential oils obtained from the epicarp of the fruits of *Citrus aurantium* L. and *Citrus aurantifolia* Swingle, compared to *Aedes aegypti* larvae.

MATERIALS AND METHODS

Study Area

The study will be carried out on Ilha Grande do Maranhão, more specifically in the Sá Viana neighborhood, located west of the municipality of São Luís (2°33'14"S and 44°18'21"W), the capital of the State of Maranhão. The locality is bordered to the north and east by the Bacanga River, a water body of great historical, social, and environmental importance on the Island, and to the south and west by the Vila Embratel neighborhood and the Federal University of Maranhão, where the laboratory stages of the dissertation will be conducted.

According to records obtained from the databases of the municipal government of São Luís and the Unified Health System (SUS), the municipality of São Luís presented between the years 2017 and 2020, 3395 cases of Dengue, 752 cases of Chikungunya, and 491 cases of Zika (SEMUS, 2022). In the year 2023, 1407 cases of Dengue were registered in the Information System for Notifiable Diseases (Sinan), an organ belonging to SUS, in São Luís.

The region where the Sá Viana neighborhood is installed has rugged topography, marked by hills and low areas that are part of the floodplain of the Bacanga River. With this, there is a great ease of water damming, which can invade houses. This situation is aggravated during the rainy season when the lagoons increase in size, and the ditches present in the streets overflow, due to the lack of urban drainage network (Nogueira et al., 2019).

In addition to the absence of basic sanitation services, already reported earlier in this study, other factors contribute to the maintenance of arboviruses in the neighborhood in question and also in the entire metropolitan region of the Maranhão capital. The lack of sanitary and environmental education actions for the local population, as well as the degradation of the environment by anthropic actions, evidenced especially by the inadequate disposal of solid waste, are factors that strongly contribute to the inhabitants of the region being in constant contact with mosquitoes of the *Aedes aegypti* species, vectors of arboviruses of great epidemiological importance previously mentioned.

Thus, the conditions for these neglected tropical diseases to be established and remain in the study area are fully satisfied by the structural, socioeconomic, and environmental conditions that the Sá Viana neighborhood has presented over the years, since its formation.

Collection and Identification of Plant Material

The collections of plant materials used in this research were carried out between January and April 2022. The fruits of the species *Citrus aurantium* L. and *Citrus aurantifolia* Swingle used in this research were acquired in the municipality

Collection and identification of plant material

The collection of plant materials used in this research was conducted between January and April 2022. The fruits of the species *Citrus aurantium* L. and *Citrus aurantifolia* Swingle used in this research were acquired in the municipality of Grajaú, Maranhão, in regions of occurrence that include the Pre-Amazon region. The species were registered and deposited in the Ático Seabra Herbarium of the Federal University of Maranhão (UFMA) and transported to the Laboratory of Research and Application of Essential Oils (LOEPAV-UFMA), where they were dried, crushed, and their mass measured for yield calculations and forwarded to the process of extraction of essential oils.

Extraction of essential oils

Extraction was performed by the hydrodistillation process, using the Clevenger apparatus, using methodology adapted from the Brazilian Pharmacopoeia (2019). The hydrodistillation system consisted of a glass Clevenger attached to a 1000 mL round bottom flask, with a thermal blanket controlling the temperature at 100 °C for 3 hours.

Collection and identification of *Aedes aegypti* eggs

Aedes aegypti eggs were collected in São Luís/MA, through traps called ovitraps. These consist of polyethylene buckets (500 mL) with 1 mL of beer yeast and 300 mL of water, and two Eucatex straws inserted for mosquito oviposition. The traps were inspected weekly for the replacement of the paddles and collection of the eggs, which were sent to the Laboratory of Research and Application of Essential Oils (LOEPAV/UFMA) of the Federal University of Maranhão – UFMA. Initially, the eggs hatched at room temperature in a circular glass aquarium containing mineral water. Species identification followed the methodology proposed by Forattini (1996). The larvae were fed with cat food, according to the methodology of Silva

(1995), until they reached the third stage, the age at which the experiments were conducted.

Larvicidal activity against *Aedes aegypti*

Tests for larvicidal activity were conducted according to the adapted methodology proposed by Silva (2006). Initially, a 100 mg L⁻¹ stock solution of each of the essential oils was prepared and diluted in 2% DMSO solution. From this solution, dilutions were prepared at concentrations of 1.0-90.0 mg L⁻¹, added to each concentration of 10 larvae in a ratio of 2 mL per larva. All tests were performed in triplicates. A solution consisting of 2% DMSO was used as a negative control, and a solution of 70% v/v ethanol (P.A.) was used as a positive control. After 24 hours, counts of living and dead larvae were made, with larvae that did not react to touch after 24 hours from the start of the experiment considered dead. To quantify the EO efficiency, the Probit statistical test (Finney, 1952) was applied, and the action was classified by Cheng et al (2003).

Toxicity

For the evaluation of the lethality of *Artemia salina* Leach, a stock saline solution of each essential oil (LE) at a concentration of 10,000 mg L⁻¹ and 0.02 mg of Tween 80 (active time) was prepared. Aliquots of 5, 50, and 500 µL of these were transferred to test tubes and completed with saline solution already prepared up to 5 mL, obtaining final concentrations of 10, 100, and 1000 mg L⁻¹, respectively. All assays were performed in triplicates, where ten larvae in the nauplius stage were transferred to each of the test tubes. For the white color control, 5 mL of saline solution will be used, for the positive control K₂Cr₂O₇, and for the negative control, 5 mL of a solution of 4 mg L⁻¹ of Tween 80 will be used. After 24 hours of exposure, living larvae were counted, with those that did not move during observation or with slight agitation of the vial considered dead. The criterion established by Dolabela (1997) was adopted for the classification of EO toxicity, being considered highly toxic when $CL_{50} \leq 80$ mg L⁻¹, moderately toxic for $80 \text{ mg L}^{-1} \leq CL_{50} \leq 250$ mg L⁻¹, and slightly toxic or non-toxic when $CL_{50} \geq 250$ mg L⁻¹.

RESULTS AND DISCUSSION

Toxicity

The toxic potential of EOs and their compounds against *Aedes aegypti* can vary significantly according to intrinsic and extrinsic factors, plant species, parts of the plant, manufacturing age, chemotypes, and geographical conditions (such as occurrence season, precipitation, humidity percentage, temperature, sunlight, and altitude) in which the plant was collected, the source of larvae, and the methods used, in general, to induce different larval responses (DIAS; MORAES, 2014). It was possible to observe that the EOs were classified as non-toxic; therefore, their applications can be relatively acceptable. According to Forbes and Forbes (1994), the toxicity test aims to evaluate or predict the toxic effects on biological systems and measure the relative toxicity of substances. For the execution of this type of test, the use of *Artemia salina* is common because it is an organism easy to manipulate in the laboratory and of low economic cost. The toxicity bioassay with *Artemia salina* consists of estimating the concentration of a substance through the measurement of a biological response, in which there is only one parameter involved: life or death. The lethality test allows the evaluation of acute toxicity and, therefore, is considered essential as a preliminary bioassay in the study of compounds with potential biological activity (REIS, 2012). The 50% lethal concentration (LC50) obtained for the toxicity assay was 251.2 mg L⁻¹ for *Citrus aurantium* and *Citrus aurantifolia*, allowing the classification of both EOs as non-toxic according to Dolabella's criteria (1997), which considers a chemical component highly toxic when $LC50 \leq 80 \text{ mg L}^{-1}$, moderately toxic for $80 \text{ mg L}^{-1} \leq LC50 \leq 250 \text{ mg L}^{-1}$, and slightly toxic or non-toxic when $LC50 \geq 250 \text{ mg L}^{-1}$. Similar results have been presented by researchers over the years, demonstrating that essential oils from species of the *Citrus* genus, especially *C. aurantium* and *C. aurantifolia*, have specific action on vector arthropods, being non-toxic to *Artemia salina* and, therefore, not presenting toxicity to the environment and non-target organisms of the larvicidal action. This was confirmed by the studies of Parra et al (2001), Ramos et al (2012), Sousa et al (2019), Veeraphant et al (2019), and Ajaiyeoba et al (2019), which attested with their experiments the safe use of essential oils from *C. aurantium* and *C. aurantifolia*.

Larvicidal Activity

Through the experiments conducted, the present study found promising results for the essential oils extracted from both species. Table 3 presents the results regarding the mortality of *Aedes aegypti* larvae by the action of *Citrus aurantium* essential oils.

Table 3 – Larvicidal activity of *Citrus aurantium* essential oil against *Aedes aegypti* larvae.

Concentration (mg L ⁻¹)	Mortality (%)	CL ₅₀ (mg L ⁻¹)	IC _{95%}	σ	χ^2	R ²
100	100					
90	100					
80	100					
70	100					
60	100	13,87	9,71-	0,494	0,941	0,709
50	90		19,80			
40	90					
30	60					
20	50					
10	50					

Source: prepared by the author.

As can be observed, the LC50 found corresponds to 13.87 mg L⁻¹. According to the criterion established by Cheng et al. (2003), where the LC50 referring to the estimated 50% mortality of *Aedes aegypti* larvae should be below 50 mg L⁻¹ to be considered very active and therefore highly effective in controlling and combating the *Aedes aegypti* vector mosquito. Thus, its potential for use and application falls within the requirements set by the WHO regarding the effectiveness of a natural product with larvicidal action, and therefore its use is encouraged by the organization.

The use of essential oils in combating arbovirus vectors has been extensive over the past decade, with various researchers from different countries presenting similar results regarding the use of plants at the health and environment interface.

Similarly, Sanei-Dehkordi et al (2016) presented similar results by quantifying the LC50 31.20 ppm against *Anopheles stephensi* larvae, confirming the larvicidal action of *Citrus aurantium* essential oil. Elumalai et al (2019) also found in their study the LC50 116.97 mg/mL for larvicidal action against *Aedes aegypti* larvae, proving the efficiency of *Citrus aurantium* essential oil. Similarly, Fouad El-Akhal et al (2015), quantifying the LC50 22.64 mg/L against *Anopheles labranchiae* larvae, demonstrated the larvicidal action of *Citrus aurantium* essential oil against the vector.

In addition to the results found with *Citrus aurantium*, previous research conducted with *Citrus aurantifolia* also demonstrated larvicidal action against arbovirus vector arthropods. Table 4 presents the results regarding the mortality of *Aedes aegypti* larvae by the action of *Citrus aurantifolia* essential oils found in the present study.

Table 4 – Larvicidal activity of *Citrus aurantifolia* essential oil against *Aedes aegypti* larvae.

Concentration (mg L ⁻¹)	Mortality (%)	CL ₅₀ (mg L ⁻¹)	IC _{95%}	σ	χ^2	R ²
100	100,0					
90	100,0					
80	100,0					
70	100,0					
60	90,0	13,77	9,35 - 20,27	0,563	0,988	0,716
50	80,0					
40	90,0					
30	60,0					
20	50,0					
10	50					

Source: prepared by the author.

The found LC50 is 13.77 mg L⁻¹. Thus, similar to the results obtained for *C. aurantium*, *C. aurantifolia* fits the criterion established by Cheng et al. (2003), presenting an LC50 below 50 mg L⁻¹, which is considered highly effective in controlling and combating the *Aedes aegypti* vector mosquito, being classified as very active. Therefore, the potential for use and application of the compound complies with the standards established by the World Health Organization

(WHO) for the effectiveness of natural products with larvicidal action.

Similar results were presented by Sarma et al (2019) when quantifying the LC50 128.82 ppm against *Aedes aegypti* larvae, using the same species for essential oil extraction.

Still against the same vector, *Aedes aegypti*, and through the use of *Citrus aurantifolia* essential oil, we have examples of results from the research of Sousa et al (2019) and Vidal-Villacorta and Villacorta-González (2021).

In their study, Sousa et al (2019) quantified the LC50 69.71 $\mu\text{g mL}^{-1}$ against *Aedes aegypti* larvae through the larvicidal action of *Citrus aurantifolia* essential oil. Vidal-Villacorta and Villacorta-González (2021) presented a result of LC50 540 mg L⁻¹ against larvae of the same vector, through the use of *Citrus aurantifolia* essential oil.

According to Dias and Moraes (2014), the larvicidal activity of compounds is classified according to criteria based on lethal concentrations (LC50). Oils with LC50 greater than 100 mg L⁻¹ should be considered non-active. To be considered active, essential oils must have an LC50 less than 100 mg L⁻¹, and among these oils, those whose LC50 values are less than 50 mg L⁻¹ are considered highly active. Thus, the high larvicidal potential of the evaluated essential oils in this study was confirmed, as they can be considered highly active due to the LC50 of 13.87 mg L⁻¹ for *Citrus aurantium* and 13.77 mg L⁻¹ for *Citrus aurantifolia*.

Final Remarks

Through the experiments conducted during the study, the larvicidal action of the essential oils from the peels of the fruits of the species *Citrus aurantium* L. and *Citrus aurantifolia* against *Aedes aegypti* larvae was confirmed, where lethal concentrations (LC50) of 13.87 mg L⁻¹ for *Citrus aurantium* and 13.77 mg L⁻¹ for *Citrus aurantifolia* were found.

Thus, the use of the essential oils of both species proves to be a sustainable, economically viable, and environmentally friendly alternative in combating the *Aedes aegypti* mosquito, a vector of arboviruses of great epidemiological importance in developing countries when compared to traditional insecticides.

REFERENCES

- Aguiar, M. T., Oliveira, J. P. M., Lima, T. P., Pereira, A. P. M., Mouchrek Filho, V. E., & Everton, G. O. (2021). Atividade anti-inflamatória in vitro do óleo essencial das folhas de *Psidium guajava* (goiabeira). In *Anais do IV Simpósio de Graduação e Pós Graduação do Departamento Acadêmico de Química e Biologia da UTFPR, Curitiba, PR*.
- Ajaiyeoba, E., Salawu, K., & Ogbole, O. (2016). Radical scavenging and cytotoxicity evaluation of eight extracts of *Citrus limon* and *Citrus aurantifolia*.
- AlSaadawi, I. S., Arif, M. B., & AlRubeaa, A. J. (1985). Allelopathic effects of *Citrus aurantium* L. II. Isolation, characterization, and biological activities of phytotoxins. *Journal of chemical ecology*, 11, 1527-1534.
- Amaral, M. et al. (2007). Composição química dos óleos essenciais e atividades biológicas de *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown (verbenaceae), *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 17(2), 189-197.
- Andrade, M., Ribeiro-Santos, R., & Silva, A. S. (2021). Essential Oils from Plants: Industrial Applications and Biotechnological Production. *Exploring Plant Cells for the Production of Compounds of Interest*, 145-170.
- Araújo, J. S. F. D. (2019). Micropartículas de óleo essencial de laranja doce (*Citrus aurantium* var. *dulcis*) em matriz de gelatina e maltodextrina.
- Brasil. Ministério da Saúde (BR). DATASUS. Informações de Saúde (TABNET). [Internet]. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/denguebma.def>>. Acesso em: 22 de fevereiro de 2024.
- Carvalho-Freitas, M. I. R., & Costa, M. (2002). Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(12), 1629-1633.

Chang, R., Morais, S. A. L., Nascimento, E. D., Cunha, L. C., Rocha, E. D. O., Aquino, F. J. T., ... & Martins, C. H. (2011). Essential oil composition and antioxidant and antimicrobial properties of *Campomanesia pubescens* O. Berg, Native of Brazilian Cerrado. *Lat. Am. J. Pharm*, 30(9), 1843-8.

Cheng, S. S., Chang, H. T., Chang, S. T., Tsai, K. H., & Chen, W. J. (2003). Bioactivity of selected plant essential oils against the yellow fever mosquito *Aedes aegypti* larvae. *Bioresource Technology*, 89(1), 99-102.

Colegate, S. M., & Molyneux, R. J. (Eds.). (2007). *Bioactive natural products: detection, isolation, and structural determination*. CRC press.

Craske, J. D., Suryadi, N., & Wootton, M. (2005). A comparison of the peel oil components of Australian native lime (*Microcitrus australe*) and Mexican lime (*Citrus aurantifolia* Swingle). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 85(3), 522-525.

Crowell, P. L. (1997). Preventive effects of citrus limonoids on câncer. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 216(3), 277-283.

De Moraes Pultrini, A., Galindo, L. A., & Costa, M. (2006). Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life sciences*, 78(15), 1720-1725.

Dolabela, M. F. (1997). *Triagem in vitro para atividade antitumoral e anti-T. cruzi de extratos vegetais, produtos naturais e substâncias sintéticas*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais.

El-Akhal, F., Lalami, A. E. O., & Guemmouh, R. (2015). Larvicidal activity of essential oils of *Citrus sinensis* and *Citrus aurantium* (Rutaceae) cultivated in Morocco against the malaria vector *Anopheles labranchiae* (Diptera: Culicidae). *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(6), 458-462.

Elumalai, K., Narendiran, N. J., Packiam, S. M., & Sasikala, J. (2019). GC-MS analysis of phytochemical constituents, insecticidal and larvicidal activity of *Citrus aurantium* against the pulse beetle, *Callosobruchus maculatus* (Fabricius) and dengue vector, *Aedes aegypti* L (Arthropoda: Hexapoda). *Uttar Pradesh Journal of Zoology*, 39(3), 118-132.

Enejoh, O. S., Ogunyemi, I. O., Bala, M. S., Oruene, I. S., Suleiman, M. M., & Ambali, S. F. (2015). Ethnomedical importance of *Citrus aurantifolia* (christm) swingle. *The Pharma Innovation*, 4(8, Part A), 1.

Farmacopeia, C. (2019). *Farmacopeia Brasileira: volume 2: 6ª edição*.

Finney, D. J. (1952). *Probit Analysis*. Cambridge, Great Britain: Cambridge University Press.

Forattini, O. P. (1962). *Entomologia médica* (Vol. 4). [Univ. de São Paulo] Faculdade de Higiene e Saúde Pública, Departamento de Parasitologia.

Forattini, O. P. (1996). *Culicidologia médica: identificação, biologia, epidemiologia* Vol. 2. Edusp.

Forbes, V. E., & Forbes, T. L. (1994). Integrated ecotoxicology: linking fate and effect within a biological hierarchy. *Em Ecotoxicology in Theory and Practice*, 149-183.

Freitas, M. D. (2021). Estudo fitoquímico e avaliação do potencial biológico de *Citrus aurantium* L.

Ghosh, A., Chowdhury, N., & Chandra, G. (2012). Plant extracts as potential mosquito larvicides. *The Indian journal of medical research*, 135(5), 581.

Gobbo-Neto, L., & Lopes, N. P. (2007). Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química nova*, 30, 374-381.

Hirota, R., Roger, N. N., Nakamura, H., Song, H. S., Sawamura, M., & Suganuma, N. (2010).

Anti-inflammatory effects of limonene from yuzu (*Citrus junos* Tanaka) essential oil on eosinophils. *Journal of food science*, 75(3), H87-H92.

Jain, S., Arora, P., & Popli, H. (2020). A comprehensive review on *Citrus aurantifolia* essential oil: its phytochemistry and pharmacological aspects.

Kishore, N., Mishra, B. B., Tiwari, V. K., & Tripathi, V. (2011). A review on natural products with mosquitosidal potentials. Opportunity, challenge and scope of natural products in medicinal chemistry. *Kerala: Research Signpost*, 11, 335-65.

Lagha-Benamrouche, S., & Madani, K. (2013). Phenolic contents and antioxidant activity of orange varieties (*Citrus sinensis* L. and *Citrus aurantium* L.) cultivated in Algeria: Peels and leaves. *Industrial Crops and Products*, 50, 723-730.

Lemes, R. S., Alves, C. C., Estevam, E. B., Santiago, M. B., Martins, C. H., Santos, T. C. D., ... & Miranda, M. L. (2018). Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from *Citrus aurantifolia* leaves and fruit peel against oral pathogenic bacteria. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 90, 1285-1292.

Lin, L. Y., Chuang, C. H., Chen, H. C., & Yang, K. M. (2019). Lime (*Citrus aurantifolia* (Christm.) Swingle) essential oils: Volatile compounds, antioxidant capacity, and hypolipidemic effect. *Foods*, 8(9), 398.

Loris, R. (2002). Principles of structures of animal and plant lectins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1572(2-3), 198-208.

Maróstica Jr, M. R., & Pastore, G. M. (2007). Production of R-(+)- α -terpineol by the biotransformation of limonene from orange essential oil, using cassava waste water as medium. *Food Chemistry*, 101(1), 345-350.

Matos, F. D. A. (2009). *Introdução à Fitoquímica Experimental*, 3ª. Edição, UFC, Fortaleza.

Moyses, V. da C., & Bonatti, A. F. (2021). A educação em saúde e a intersectorialidade como estratégia de prevenção e controle das arboviroses. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*.

Nerio, L. S., Olivero-Verbel, J., & Stashenko, E. (2010). Repellent activity of essential oils: a review. *Bioresource technology*, 101(1), 372-378.

Neto, J. D. R., Ferreira, M. L., Almeida, R. A., Sousa, B. A., Mouchrek Filho, V. E., & Everton, G. O. (2021). Bioatividade larvicida do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) frente *Aedes aegypti*. In IV Simpósio de Graduação e Pós Graduação do Departamento Acadêmico de Química e Biologia da UTFPR, Curitiba, PR.

Neves, D. P., Melo, A. L., Genaro, O., & Linardi, P. M. (2016). *Parasitologia Humana*. 13a edição. Rio de Janeiro: Livraria Atheneu.

Nogueira, A. J. L., Fabri, A. N., França, C. R. C., Mendes, R. J. A., & Rosa, I. G. (2019). Determinantes ambientais que favorecem a ocorrência da esquistossomose em um bairro de São Luís, Maranhão. In: 16º Congresso Nacional de Meio Ambiente, Poços de Caldas.

Ozdemir, F. A., Kilic, O., & Yildirimli, S. (2017). Essential Oil Composition and Antimicrobial Activity of Endemic *Phlomis sieheana* Rech. From Bingol (Turkey). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 20(2), 516-523.

Parra, A. L., Yhebra, R. S., Sardiñas, I. G., & Buela, L. I. (2001). Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. *Phytomedicine*, 8(5), 395-400.

Pavela, R. (2015). Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: a review. *Industrial crops and products*, 76, 174-187.

Paz, M. M. D. (2018). Avaliação do efeito anti-*Leishmania infantum* de nanoemulsões contendo óleos essenciais de *Citrus* spp. Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) - Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de

Janeiro.

Ramos, K. O., Sánchez, Y. H., Pérez, N. V., & Villafaña, O. P. (2012). Antioxidant activity in vitro and toxicity of hydroalcoholic extracts from Citrus spp. (Rutaceae) leaves. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 17(4), 368-379.

Rozza, A. L., de Mello Moraes, T., Kushima, H., Tanimoto, A., Marques, M. O. M., Bauab, T. M., ... & Pellizzon, C. H. (2011).

SEMUS. Secretaria Municipal de Saúde. São Luís, Maranhão. (s.d.). Plano Municipal de Saúde 2022-2025. Recuperado de https://www.saoluis.ma.gov.br/midias/anexos/4012_plano_municipal_de_saude_2022-2025.pdf