

SEVEN

PUBLICAÇÕES ACADÊMICAS
2024

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS: UMA
ALTERNATIVA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA
PARA O USO NO CONTROLE DE *Aedes*
(*Stegomyia*) *Aegypti* (Linnaeus, 1762) VETOR
DA Dengue, Chikungunya e Zika em Manaus



Dra. Eunice da Silva Medeiros do Vale
Dr. Wanderli Pedro Tadei
Dr. Andriy Grafov

SE\ EN

PUBLICAÇÕES ACADÊMICAS
2024

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS: UMA
ALTERNATIVA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA
PARA O USO NO CONTROLE DE *Aedes*
(*Stegomyia*) *Aegypti* (Linnaeus, 1762) VETOR
DA Dengue, Chikungunya e Zika em Manaus



Dra. Eunice da Silva Medeiros do Vale
Dr. Wanderli Pedro Tadei
Dr. Andriy Grafov

EDITORA CHEFE

Prof^o Me. Isabele de Souza Carvalho

EDITOR EXECUTIVO

Nathan Albano Valente

ORGANIZADORES DO LIVRO

Eunice da Silva Medeiros do Vale

Andriy Grafov

Wanderli Pedro Tadei

2024 by Seven Editora

Copyright © Seven Editora

Copyright do Texto © 2024 Os Autores

Copyright da Edição © 2024 Seven Editora

PRODUÇÃO EDITORIAL

Seven Publicações Ltda

EDIÇÃO DE ARTE

Alan Ferreira de Moraes

EDIÇÃO DE TEXTO

Natan Bones Petitemberte

BIBLIOTECÁRIA

Bruna Heller

IMAGENS DE CAPA

AdobeStok

O conteúdo do texto e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Seven Publicações Ltda. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Seven Publicações Ltda é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação.

Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.



O conteúdo deste Livro foi enviado pelos autores para publicação de acesso aberto, sob os termos e condições da Licença de Atribuição Creative Commons 4.0 Internacional

CORPO EDITORIAL

EDITORA-CHEFE

Profº Me. Isabele de Souza Carvalho

CORPO EDITORIAL

Pedro Henrique Ferreira Marçal - Vale do Rio Doce University
Adriana Barni Truccolo - Universidade Estadual do Rio Grande do Sul
Marcos Garcia Costa Morais - Universidade Estadual da Paraíba
Mônica Maria de Almeida Brainer - Instituto Federal de Goiás Campus Ceres
Caio Vinicius Efigenio Formiga - Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Egas José Armando - Universidade Eduardo Mondlane de Moçambique
Ariane Fernandes da Conceição - Universidade Federal do Triângulo Mineiro
Wanderson Santos de Farias - Universidade de Desenvolvimento Sustentável
Maria Gorete Valus - Universidade de Campinas
Luiz Gonzaga Lapa Junior - Universidade de Brasília
Janyel Trevisol - Universidade Federal de Santa Maria
Irlane Maia de Oliveira - Universidade Federal de Mato Grosso
Paulo Roberto Duailibe Monteiro - Universidade Federal Fluminense
Luiz Gonzaga Lapa Junior - Universidade de Brasília
Yuni Saputri M.A - Universidade de Nalanda, Índia
Arnaldo Oliveira Souza Júnior – Universidade Federal do Piauí, CEAD
Anderson Nunes Da Silva - Universidade Federal do Norte do Tocantins
Adriana Barretta Almeida - Universidade Federal do Paraná
Jorge Luís Pereira Cavalcante - Fundação Universitária Iberoamericana
Jorge Fernando Silva de Menezes - Universidade de Aveiro
Antonio da Costa Cardoso Neto - Universidade de Flores Buenos Aires
Antônio Alves de Fontes-Júnior - Universidade Cruzeiro do Sul
Alessandre Gomes de Lima - Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
Moacir Silva de Castro - Pontifícia Universidade Católica de São Paulo
Marcelo Silva de Carvalho- Universidade Federal de Alfnas
Charles Henrique Andrade de Oliveira - Universidade de Pernambuco
Telma Regina Stroparo - Universidade Estadual de Ponta Grossa
Valéria Raquel Alcantara Barbosa - Fundação Oswaldo Cruz
Kleber Farinazo Borges - Universidade de Brasília
Rafael Braga Esteves - Universidade de São Paulo
Inaldo Kley do Nascimento Moraes - Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Mara Lucia da Silva Ribeiro - Universidade Federal de São Paulo

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

V151n

Vale, Eunice da Silva Medeiros do.

Nanopartículas poliméricas [recurso eletrônico] : uma alternativa de liberação controlada para o uso no controle de *Aedes (stegomya) aegypti* (Linnaeus, 1762) vetor da dengue, chikungunya e Zika em Manaus / Eunice da Silva Medeiros do Vale, Andriy Grafov, Wanderli Pedro Tadei. – São José dos Pinhais, PR: Seven Editora, 2024.

Dados eletrônicos (1 PDF).

Inclui bibliografia.

ISBN 978-65-85932-11-0

1. Dengue. 2. Chikungunya. 3. Zika. 4. Saúde pública – Manaus (AM). I. Grafov, Andriy. II. Tadei, Wanderli Pedro. III. Título.

CDU 614

Índices para catálogo sistemático:

1. CDU: Saúde pública 614

Bruna Heller - Bibliotecária - CRB10/2348

DOI: 10.56238/livrosindi202435-001

Seven Publicações Ltda
CNPJ: 43.789.355/0001-14
editora@sevenevents.com.br
São José dos Pinhais/PR

DECLARAÇÃO DO AUTOR

O autor deste trabalho DECLARA, para os seguintes fins, que:

Não possui nenhum interesse comercial que gere conflito de interesse em relação ao conteúdo publicado;

Declara ter participado ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente nas seguintes condições: "a) Desenho do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação dos dados; b) Elaboração do artigo ou revisão para tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão";

Certifica que o texto publicado está completamente livre de dados e/ou resultados fraudulentos e defeitos de autoria;

Confirma a citação correta e referência de todos os dados e interpretações de dados de outras pesquisas;

Reconhece ter informado todas as fontes de financiamento recebidas para realizar a pesquisa;

Autoriza a edição do trabalho, incluindo registros de catálogo, ISBN, DOI e outros indexadores, design visual e criação de capa, layout interno, bem como seu lançamento e divulgação de acordo com os critérios da Seven Eventos Acadêmicos e Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Seven Publicações DECLARA, para fins de direitos, deveres e quaisquer significados metodológicos ou legais, que:

Esta publicação constitui apenas uma transferência temporária de direitos autorais, constituindo um direito à publicação e reprodução dos materiais. A Editora não é co-responsável pela criação dos manuscritos publicados, nos termos estabelecidos na Lei de Direitos Autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; O(s) autor(es) é(são) exclusivamente responsável(eis) por verificar tais questões de direitos autorais e outros, isentando a Editora de quaisquer danos civis, administrativos e criminais que possam surgir.

Autoriza a DIVULGAÇÃO DO TRABALHO pelo(s) autor(es) em palestras, cursos, eventos, shows, mídia e televisão, desde que haja o devido reconhecimento da autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial, com a apresentação dos devidos CRÉDITOS à SEVEN PUBLICAÇÕES, sendo o(s) autor(es) e editora(es) responsáveis pela omissão/exclusão dessas informações;

Todos os e-books são de acesso aberto, portanto, não os venda em seu site, sites parceiros, plataformas de comércio eletrônico ou qualquer outro meio virtual ou físico. Portanto, está isento de transferências de direitos autorais para autores, uma vez que o formato não gera outros direitos além dos fins didáticos e publicitários da obra, que pode ser consultada a qualquer momento.

Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições públicas de ensino superior, conforme recomendado pela CAPES para obtenção do Qualis livro;

A Seven Eventos Acadêmicos não atribui, vende ou autoriza o uso dos nomes e e-mails dos autores, bem como de quaisquer outros dados deles, para qualquer finalidade que não seja a divulgação desta obra, de acordo com o Marco Civil da Internet, a Lei Geral de Proteção de Dados e a Constituição da República Federativa.

ORGANIZADORES DO E-BOOK



Eunice da Silva Medeiros do Vale

Dra. em Biotecnologia
Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia – INPA, Manaus
- Amazonas
medeiros.nice@gmail.com



Andriy Grafov

Dr. em Química
Universidade de Helsinki, Finlândia



Wanderli Pedro Tadei

Dr. em entomologia
Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA, Manaus
- Amazononas

APRESENTAÇÃO

A busca por substitutos para os inseticidas sintéticos tem estimulado muitas pesquisas, considerando a utilização de extratos, óleos ou derivados provenientes de plantas. Esta procura pode ser justificada pelo potencial dos inseticidas botânicos associado à fácil degradação de seus constituintes, menor toxicidade ao homem e uma alternativa mais segura para o meio ambiente. O eugenol tem despertado interesse no controle das larvas do *Aedes aegypti*, uma vez que apresenta comprovada ação larvicida. O uso direto do eugenol, no entanto, apresenta limitação quanto à solubilidade em meio aquoso. Logo, a obtenção de um sistema que favoreça sua liberação se faz necessário. Os resultados apresentados evidenciaram o potencial do formulado como alternativa para controlar larvas de *A. aegypti*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 SÍNTESE DO DERIVADO DO EUGENOL.....	11
1.2 POLIMERIZAÇÃO EM BLOCO.....	13
1.3 OBTENÇÃO DE OVOS.....	13
1.4 OBTENÇÃO DAS LARVAS.....	14
1.5 BIOENSAIOS.....	15
1.6 BIOENSAIOS SELETIVOS.....	15
1.7 BIOENSAIOS DOSE.....	15
1.8 CONCENTRAÇÃO LETAL MEDIANA (CL50)	16
2 RESULTADOS	17
2.1 POLIMERIZAÇÃO EM BLOCO - SÍNTESE DO FORMULADO POLIMÉRICO.....	17
2.2 BIOENSAIOS SELETIVOS.....	17
2.3 BIOENSAIOS DE DOSE.....	18
2.4 CONCENTRAÇÃO LETAL MEDIANA - CL50.....	20
3 DISCUSSÃO	21
3.1 SÍNTESE DO FORMULADO DE DERIVADO DE EUGENOL.....	21
3.2 ATIVIDADE LARVICIDA.....	23
4 PERSPECTIVAS	26
REFERÊNCIAS	27

As áreas tropicais e subtropicais do globo terrestre são mais vulneráveis a doenças parasitárias (SUTER et al., 2017). O risco de contrair doenças transmitidas por artrópodes é grande devido à urbanização não planejada, a intensificação da globalização e de fatores relacionados às mudanças climáticas. Estes têm impacto significativo na transmissão de doenças, nestes últimos anos, sendo que os mosquitos desempenham um papel fundamental na transmissão de uma variedade de parasitas e patógenos, nestas áreas. Os mosquitos constituem um grupo de grande importância para a saúde pública, pois atuam como os vetores dessas doenças, estando entre as principais causas de mortalidade e morbidade em seres humanos. Assim sendo, dentre as doenças, podemos citar como exemplo dengue, chikungunya, malária, filariose, febre amarela, encefalite japonesa e o vírus Zika (MEHLHORN et al., 2012; BENELLI, 2015a; ARAÚJO et al., 2015; GOVINDARAJAN et al., 2016; GONZÁLES et al., 2017; WHO, 2017).

O mosquito *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) é o principal vetor de várias doenças virais no Brasil como dengue, chikungunya, zika e febre amarela urbana (TOLLE, 2009; PETERSEN et al., 2016). Entre as doenças transmitidas, a dengue ainda é a mais grave e ocupa uma posição de destaque e permanece entre as grandes preocupações na saúde pública dos países tropicais e subtropicais (BENELLI, 2015b; WHO, 2017).

A incidência mundial da dengue aumentou 30 vezes nos últimos 50 anos e mais países estão relatando seus primeiros surtos da doença (WHO, 2015). Entre 2008 e 2012, mais de 1,2 milhões de casos de dengue foram identificados a cada ano (BHATT et al., 2013; ARAÚJO et al., 2015). No Brasil, em 2017, até a semana epidemiológica 45, foram registrados 239.076 casos prováveis de dengue no país, com uma incidência de 116,0 casos/100 mil habitantes. Neste mesmo período, na região norte, registrou-se 21.057 casos e no estado do Amazonas foram constatados 3.899 casos, também até a semana epidemiológica 45 (BRASIL, 2017).

Em 2014 foram registrados os primeiros casos de chikungunya autóctones detectados no Brasil. Em 2017, até semana epidemiológica 45, registrou-se 184.458 casos prováveis de chikungunya no país. No estado do Amazonas, este número atingiu 259 casos prováveis (CAMPOS et al., 2015; BRASIL, 2017).

Considerando o vírus Zika no país em 2017, até a semana epidemiológica 45, foram registrados 16.870 casos prováveis, sendo 418 casos notificados para o estado do Amazonas (BRASIL, 2017).

Levando-se em conta a situação epidemiológica do Brasil, o uso de inseticidas químicos está à frente das ações de controle do mosquito vetor. O controle químico é o principal método utilizado pelo poder público para diminuir as epidemias, desempenhando um papel essencial na redução da

dengue, do vírus Zika e do chikungunya (LIMA et al., 2006; BESERRA et al., 2007; LIMA et al., 2015; BENELLI e MEHLHORN, 2016).

O controle dos mosquitos depende principalmente de aplicações contínuas de organofosforado, como temephos, reguladores de crescimento de insetos, como diflubenzuron e methoprene e larvicidas bacterianos, como *Bacillus thuringiensis* e *Bacillus sphaericus* (LEES et al., 2015). Além disso, ressalta-se que os produtos químicos têm efeitos negativos sobre a saúde humana e o meio ambiente (NARAHASHI, 2000; BIONDI et al., 2012; LIU et al., 2013; MIRESMAILLI e ISMAN, 2014).

Portanto, são necessárias urgentemente ferramentas de controle ecologicamente seguras e viáveis. Nos últimos anos, pesquisas extensas foram realizadas para investigar a eficácia de inseticidas botânicos contra os mosquitos, uma vez que não são tóxicos para os mamíferos e são candidatos promissores para substituir os inseticidas convencionais (SHAALAN et al., 2005; CARVALHO, 2011; CANTRELL et al., 2012; MIRESMAILLI e ISMAN, 2014; REEGAN et al., 2014; PAVELA, 2015; GOVINDARAJAN et al., 2016; GONZÁLES, 2017). Os inseticidas botânicos são promissores, pois são efetivos e benéficos para o meio ambiente, são facilmente biodegradáveis e muitas vezes apresentam baixo custo de produção, tornando comercialmente competitivo em relação aos inseticidas químicos (VENDRAMIM e CASTIGLIONI, 2000; KAMARAJ et al., 2011; REGNAULT-ROGER et al., 2012).

Em particular, o potencial de investigar plantas com fontes de metabólitos para fins de controle é digno de atenção (BENELLI e MEHLHORN, 2016). As moléculas produzidas por plantas são muitas vezes eficazes, em poucas partes por milhão (ppm), contra os estádios larvais das espécies do gênero *Aedes*, *Anopheles* e *Culex* (BENELLI, 2015; PAVELA, 2015). Estas podem ser usadas para a síntese de novos derivados (BENELLI, 2016) e até mesmo utilizadas para preparar formulações botânicas, com baixa toxicidade para humanos (AMER e MEHLHORN, 2006; GLEISER e ZYGADLO, 2007; GERIS et al., 2008; MULLAI et al., 2008; RAHUMAN et al., 2008; SILVA e GOMES, 2008; LEYVA et al., 2009; SEMMLER et al., 2009; REGNAULT-ROGER et al., 2012; BENELLI, 2015).

Neste trabalho foi utilizado o eugenol - 4-alil-2-metoxifenol, molécula usada desde o século XIX, como agente aromático em uma grande variedade de produtos farmacêuticos e alimentícios. O eugenol se constitui no maior componente do óleo essencial extraído do cravo-da-índia (*Eugenia caryophyllata*) (70–90 %). Este composto fenólico apresenta atividade inseticida e possui propriedades medicinais (ISMAN, 2006; CHAIEB et al., 2007; HUILING et al., 2008; SADEGHIAN et al., 2008; AMIRI et al., 2008; SHOKEEN et al., 2008; HEMAISWARYA e DOBLE, 2009; BHAT e KEMPRAJ, 2009; MIOT et al., 2011; BAGAVAN e RAHUMAN, 2011; MEDEIROS et al., 2011;

MEDEIROS et al., 2013; QUEIROZ et al., 2015). O cravo-da-índia é amplamente conhecido, sendo usado principalmente como condimento na culinária, devido ao seu marcante aroma e sabor (RAINHA, 2001; EYAMBE, et al., 2011).

Medeiros (2011) demonstrou a atividade larvicida do extrato aquoso do cravo-da-índia em larvas de *A. aegypti* em laboratório e em campo. O extrato aquoso desta planta mostrou-se efetivo no controle das larvas, em aparadores de vasos nas residências, mantendo a atividade efetiva por um período médio entre 8 e 10 dias. Após este período, o extrato aquoso sofreu alta biodegradação no ambiente, sendo esta uma característica inerente a todos os compostos botânicos. De acordo com MARCOMINI (2009), este foi o motivo pelo qual os inseticidas botânicos foram substituídos pelos sintéticos, no passado.

Uma solução para contornar o problema da rápida degradação no ambiente dos extratos aquosos, consiste na modificação química da estrutura do princípio ativo, possibilitando o aumento no tempo do efeito larvicida, sem alterar os seus efeitos benéficos, melhorando a potência e estabilidade do eugenol, bem como na segurança para os seres humanos e o meio ambiente (OLIVEIRA et al., 2014).

Embora estudos tenham mostrado atividade dos inseticidas botânicos (extratos, óleos essenciais, componentes ativos isolados e derivados) uma questão importante é que apresentam baixa estabilidade físico-química, alta volatilidade, propriedades térmicas, decomposição, entre outras desvantagens. Portanto, o uso de ferramentas biotecnológicas poderá oferecer uma maneira de desenvolver novas formulações e sistemas capazes de melhorar a eficiência desse tipo de inseticida (KHOT et al., 2012).

A procura por formulações alternativas para combater o mosquito *A. aegypti* torna-se relevante, considerando que este mosquito tem uma elevada capacidade em veicular patógenos (LANG et al., 2017). Neste contexto, o fato do eugenol mostrar atividade larvicida, representa uma alternativa eficiente no controle desse vetor.

Assim, torna-se necessário ampliar o tempo de atuação do eugenol, onde o princípio ativo possa ter sua liberação controlada. Uma formulação polimérica proporcionará a redução na quantidade do princípio ativo a ser liberado por evaporação, protegendo também os ingredientes ativos da degradação por ação da luz solar. No caso do eugenol, uma formulação com essas características, constitui uma alternativa econômica e eficiente para o controle dos vetores, por períodos maiores de atuação.

Uma série de materiais é sugerida para o preparo de novas formulações inseticidas, incluindo emulsões, materiais orgânicos (metal e óxidos metálicos) e materiais baseados em polímeros (BUTELER et al., 2015; NURUZZAMAN et al., 2016; SHAH et al., 2016). Diferentes polímeros são

considerados para a síntese de formulações poliméricas contendo inseticidas botânicos, incluindo amido e seus derivados (dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas), gomas, alginatos, quitina e poliésteres (polietileno glicol, poli- ϵ -caprolactona), entre outros (VARONA et al., 2013; ALVES et al., 2014; FERNANDES et al., 2014; GONZÁLEZ et al., 2014; KFOURY et al., 2015; VISHWAKARMA et al., 2016).

As resinas epóxis como polímeros de engenharia são amplamente utilizadas na preparação de revestimentos, adesivos, encapsulantes, etc. (DEKKER, 1988; HAMERTON, 1996; PETRIE, 2006). Dentre as várias famílias de agente de cura, as mais conhecidas e estudadas são as do tipo amina (poliamidas, poliaminoamidas, aminas alifáticas, aminas ciclo-alifáticas, aminas aromáticas, adutos de aminas, anidridos, polimercaptanas e polissulfetos). Esta família é constituída por numerosos compostos polifuncionais com diferentes estruturas químicas, que contêm em comum a presença de grupos amina do tipo primária, secundária e terciária (GHAFAR e FAN, 2014).

Neste contexto, o presente trabalho está voltado para o estudo de novas estratégias com eficácia e segurança para o controle do *A. aegypti*, utilizando aplicações por meio de ferramentas biotecnológicas. O estudo concentrou-se na obtenção de formulados poliméricos de eugenol epóxido, sendo avaliado seu potencial larvicida, constituindo-se em uma alternativa eficaz para o controle do *A. aegypti*.

Este trabalho foi realizado por meio de parceria interdisciplinar e interinstitucional entre o Instituto de Química Orgânica da Universidade de Helsinki (Finlândia) e o Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA), bem como o curso de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas (UFAM).

A caracterização e confirmação das etapas anteriores à polimerização foram realizadas por RMN 1H, onde mostra os picos relevantes em desenho esquemático, sendo o gráfico apresentado no decorrer deste trabalho.

1.1 SÍNTESE DO DERIVADO DO EUGENOL

O derivado foi preparado a partir do eugenol da marca Sigma-Aldrich com pureza de 99% (CG). A obtenção do derivado seguiu a metodologia de Boltze et al. (1972) sendo realizado em duas etapas consecutivas, usando as reações de metilação e epoxidação.

Inicialmente, um balão bi-tubular de 500 mL, foi purgado em uma corrente vigorosa de nitrogênio por 10 minutos antes da sua utilização, após montado o sistema seguiu-se para a pesagem dos reagentes, pesados em capela de atmosfera inerte (Box), o agente alcalino foi dissolvido em Tetra-hidrofurano - THF (6,75 g de metilato de sódio - CH₃ONa em 137 mL de Tetra-hidrofurano – C₄H₈O) sob a agitador magnético em temperatura de -5 °C. Depois de dissolvido o metilato de sódio,

adicionou-se 20,5 mL de eugenol, o balão reacional ficou nas primeiras duas horas em banho de gelo -5 °C, permanecendo em refluxo e com agitação constante, após esse tempo permaneceu em temperatura ambiente sob nitrogênio por 24 horas.

Todo o progresso da reação foi monitorada por TLC e teste de peróxido, utilizando uma solução a 10% de Iodeto de potássio (KI). Para comparação das frações sintetizadas foram recortadas placas de tamanhos variados a partir de cromatoplasas de sílica gel em fase normal com suporte de alumínio de tamanho 20 x 20 cm com indicador de fluorescência, para visualização e revelação das placas foram utilizados luz UV (Spectroline).

Após 24 horas, a mistura foi cuidadosamente lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO_3 - 3 x 10 ml) e água destilada (3 x 10 ml). A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio (Na_2SO_4) e evaporada sob pressão reduzida à temperatura ambiente, em seguida o balão foi levado para capela, onde foi ligado a uma bomba a vácuo para retirada total do solvente, resultando em um pó de cor cinza

Na reação de epoxidação foi utilizada a epícloridrina (95%), a reação de epoxidação foi realizado da seguinte maneira: em um balão bi-tubular de 500 mL, foi adicionado 40 g do produto em 150 mL de tolueno sob agitação e refluxo constantes, o tolueno foi utilizado para minimizar a abertura do anel (GAN et al., 1992; CAMPANELLA et al., 2007). Depois de dissolvido o produto, com o auxílio de um funil de adição adicionou-se 50 mL de epícloridrina, acrescentando lentamente em um intervalo de aproximadamente 50 minutos. A mistura foi aquecida até 80 °C sob agitação/refluxo constantes por 72 horas. Ao término da reação, a solução foi resfriada até temperatura ambiente e colocada em pêra de decantação para separação das fases aquosa e orgânica, e purificada com água destilada, repetindo a lavagem e separação de fases por cinco vezes para remoção de traços.

A remoção de grande parte do solvente foi por rota de evaporação, a outra parte reacional contendo o tolueno residual foi aquecida até 60 °C a vácuo por seis horas para retirada total do solvente. Obteve-se o derivado na forma bruta, que foi purificado através da destilação fracionada, o balão contendo a substância viscosa foi aquecido com uma pistola de ar quente, chegando a 180 °C, as oito frações obtidas foram polimerizadas e utilizadas nos bioensaios seletivos para verificar atividade larvicida. Posteriormente, as oito frações foram caracterizadas através da análise de RMN de ^1H , e a fração FE8 identificada como eugenol epóxido.

1.2 POLIMERIZAÇÃO EM BLOCO

Inicialmente foi obtido um sistema pré-formulado incorporado com 10% das frações (oito), totalizando oito pré-formulados: FE1, FE2, FE3, FE4, FE5, FE6, FE7 e FE8, os quais posteriormente foram testados nos bioensaios seletivos (ver item 4.5.1).

Nos bioensaios de dose foram preparados três formulados com 3%, 5% e 10%. O sistema estudado dos formulados foi constituído pelos monômeros: éter diglicidílico de glicerol (GlyDGE), derivado de eugenol epóxi (EP), com uma amina 2,2'-(etilenodioxi) bis (etilamina) (TEGDA), contendo um agente de cura éter triglicidil trimetilolpropano (TTGE). O cálculo para obtenção do formulado foi de acordo com DOW® (*Phr* - partes em peso de amina por 100 partes de resina), sendo adicionada ao agente de cura/endurecedor, em quantidade estequiométrica, em relação à massa correspondente de resina. A quantidade de EP incorporada na preparação de cada polímero foram: 3% (p/p), 5% (p/p), 10% (p/p), sendo as formulações produzidas em triplicatas. Os formulados com 0% foram preparados do mesmo modo, mas sem a adição do EP.

A mistura foi mantida sob agitação manual por 5 minutos, a temperatura ambiente (24 °C). Após homogeneização, a mistura foi transferida para seringas de 5 mL. As seringas contendo as formulações foram submetidas ao ciclo de cura em estufa, o sistema foi curado a uma temperatura de 50 °C em overnight. Finalmente os materiais foram resfriados lentamente até temperatura ambiente.

Os espectros de RMN ¹H foram obtidos no Laboratório de Química Orgânica da Universidade de Helsinki (Finlândia), em equipamento Varian modelo Inovar 400 MHz, a 25 °C. Utilizou-se tetrametilsilano (TMS) como referência interna. Foram pesados 2 mg das amostras e solubilizadas em 0,5 mL clorofórmio deuterado (CDCl₃), solubilizadas em solvente adequado por se tratar de amostras com menor polaridade. O deslocamento químico foi registrado utilizando o pico de solvente residual de clorofórmio expresso em ppm.

1.3 OBTENÇÃO DE OVOS

As coletas de ovos de *A. aegypti* foram realizadas em diferentes localidades da cidade de Manaus (SISBIO/21264-3), foram utilizadas armadilhas para oviposição, chamada de ovitrampas, permanecendo por sete dias nos locais. No interior dessas ovitrampas foram colocadas verticalmente palhetas do tipo Duratree, com a superfície irregular voltada para o lado de fora, de maneira a tornar propício a atividade de oviposição e aderência dos ovos. Como atrativo para as fêmeas, foi preparada uma infusão composta de capim elefante (*Megathyrus maximus*) e água, ficando por 10 dias em temperatura ambiente para ocorrer à fermentação, posteriormente essa infusão era adicionada nas armadilhas.

Após sete dias as armadilhas de ovitrampas eram recolhidas e levadas para o insetário do laboratório de malária e dengue no INPA, onde eram colocadas para secar. Posteriormente essas palhetas eram observadas em microscópio estereoscópico para verificar a presença de ovos. As palhetas que continham ovos eram colocadas em bacias plásticas contendo água decolorada para eclosão das larvas. Após a eclosão, as larvas eram transferidas para cubas de plásticos contendo água, onde eram alimentadas diariamente com a ração para roedores (Teklad Global 18%) e ração para gato (Whiskas®), em uma proporção de 1:1.

A limpeza das bacias ocorria a cada dois dias de acordo a metodologia de rotina do laboratório de malária e dengue (PINHEIRO e TADEI, 2002). As larvas foram mantidas nas bacias plásticas até atingirem o estágio de pupa, sendo transferidas para gaiolas para emergência dos adultos. Com auxílio de chave de identificação, os indivíduos adultos (machos e fêmeas) de *A. aegypti* foram identificados e transferidos para gaiolas teladas para reprodução da geração F1 (CONSOLI e LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994; WRBU, 2017). No interior da gaiola foram colocados erlenmeyer contendo algodão embebido em solução açucarada a 10%, para alimentação dos adultos. As fêmeas além da solução açucarada, receberam duas vezes por semana um repasto sanguíneo, essencial para a maturação dos ovos. No repasto utilizava-se um hamster (*Mesocricetus auratus*), anestesiado (CEUA-026/2016).

Dentro das gaiolas os mosquitos realizam o acasalamento e a oviposição, após o repasto sanguíneo as fêmeas depositavam seus ovos em copos plásticos de 100 mL revestido com uma fita de papel filtro umedecida, medindo 3 cm de altura por 22 cm de comprimento, essa fita servia de substrato para fêmeas depositarem os ovos. Após o período de oviposição, que durava em média de três a cinco dias, os copos com as fitas contendo os ovos eram retirados das gaiolas e armazenados em local apropriado no insetário.

1.4 OBTENÇÃO DAS LARVAS

Na realização dos bioensaios foram utilizadas larvas de terceiro estágio de *A. aegypti*, as quais foram obtidas a partir das desovas. As larvas foram criadas sob condições controladas, com temperatura em média de 28 ± 2 °C, umidade relativa em torno de 85% e fotofase de 12 horas (SCARPASSA e TADEI, 1990). Na obtenção de larvas, as tiras de papel filtro contendo os ovos foram colocadas em bacias plásticas contendo água decolorada, nas bacias as larvas foram criadas até atingirem o terceiro estágio de desenvolvimento larval.

Após a eclosão, as larvas recebiam alimento, sendo este distribuído nas bacias com água. A limpeza das bacias ocorria duas vezes por semana para evitar a formação de película na superfície, e conseqüentemente à proliferação de microorganismos. As larvas eram 3º estágio eram selecionadas

para os bioensaios, sendo as demais deixadas nas bacias para atingirem o estágio de pupa, posteriormente transferidas para gaiolas, para a emergência dos alados. Os mosquitos alados eram mantidos para reprodução e reposição do estoque de ovo do laboratório, para estes era oferecida alimentação (ver item 4.4.1).

1.5 BIOENSAIOS

Os bioensaios seguiram o protocolo de Dulmage et al. (1990), sendo conduzidos no Laboratório de Malária e Dengue do INPA, sob temperatura ambiente de $26\pm 2^\circ\text{C}$ e umidade relativa superior a 85%. Foram realizados dois tipos de bioensaios: 1) bioensaio seletivo, com objetivo de selecionar doses dos formulados poliméricos do eugenol epóxido com atividade larvicida e 2) bioensaio quantitativo e/ou de dose, com a finalidade de determinar a toxicidade do formulado, por meio da estimativa da Concentração Letal Mediana (CL_{50}).

1.6 BIOENSAIOS SELETIVOS

Inicialmente, foram conduzidos bioensaios seletivos para testar a toxicidade dos formulados poliméricos em larvas de *A. aegypti*. Para estes bioensaios foram preparados oito pré-formulados (FE1, FE2, FE3, FE4, FE5, FE6, FE7 e FE8) incorporados com 10% de cada fração, resultantes da destilação fracionada.

Os bioensaios seletivos eram compostos de cinco copos de 50 mL, contendo em cada copo: 20 mL de água destilada, dez larvas de terceiro estágio e a dose do formulado polimérico. Cinco doses iniciais foram testadas: 2; 3; 4; 5 e 6 mg. Após a aplicação dos formulados poliméricos foram realizadas leituras em 24, 48 e 72 horas. Todas as frações dos pré-formulados foram caracterizadas por análise de RMN ^1H .

Os pré-formulados que causaram mortalidade das larvas superior a 50%, atenderam ao critério da seleção para serem testados em bioensaios de dose, no entanto, sendo testada apenas a fração que contivesse a fração identificada como eugenol epóxido.

1.7 BIOENSAIOS DOSE

Somente a fração FE8 foi identificada como eugenol epóxido e utilizada no preparo dos formulados testados nos bioensaios de dose: 3%, 5%, 10%, para a determinação da atividade larvicida, por Concentração Letal Mediana - CL_{50} .

Nos bioensaios foram montadas réplicas (Figura 1) de cinco copos plásticos com capacidade de 180 mL contendo cada copo: 50 mL de água destilada, 20 larvas de terceiro estágio e a dose do formulado polimérico: 5; 4; 3; 2 e 1. Em cada copo foi adicionado alimento em pó (ver item 4.5.1).

Figura 1. Disposição dos copos plásticos durante a realização dos bioensaios.



Fonte: Vale, E. S. M. 2016.

Em cada bioensaio foram preparados dois grupos controle: um negativo e um positivo. No grupo controle negativo o copo plástico continha somente água, servindo como base para mensurar a mortalidade natural das larvas que, segundo os critérios estabelecidos por Dulmage et al. (1990), não deveria ultrapassar 10%. No controle positivo (0%), o copo plástico continha apenas o formulado (GlyDGE + TTGE, TEGDA, EtOH) sem o eugenol epóxi (ver Tabela 1). Os bioensaios foram realizados em triplicata, montados em dias alternados, com intervalo de confiança de 95%. Em ambos os ensaios, após a aplicação do formulado polimérico, foi feita a contagem das larvas vivas e mortas nos intervalos de 24, 48 e 72 horas.

1.8 CONCENTRAÇÃO LETAL MEDIANA (CL₅₀)

A Concentração Letal Mediana (CL₅₀) foi obtida por análise de Probit (FINNEY 1981), com o auxílio do programa POLO-PC / LeOra Software – 1987, a partir dos dados de mortalidade das larvas nos bioensaios de dose. As retas foram construídas com base nos valores de probit esperado a partir da equação de regressão linear e do probit observado obtido pela conversão dos percentuais de mortalidade (FINNEY 1981).

2.1 POLIMERIZAÇÃO EM BLOCO - SÍNTESE DO FORMULADO POLIMÉRICO

Foram sintetizados três formulados poliméricos incorporados com 3, 5 e 10 % do eugenol epóxido (Tabela 1). O processo de obtenção foi por polimerização em bloco em meio homogêneo. A polimerização ocorreu quando a viscosidade da mistura era baixa para permitir a mistura, transferência de calor e eliminação de bolhas. O sistema foi formado pela reação do eugenol epóxi (EP), sendo os anéis abertos pelos grupos amina de cadeias ramificadas em condições térmicas, resultando na formação de rede dentro da área do sistema.

Tabela 1. Composição dos formulados poliméricos.

Formulado (%)	Reagentes	mg	µl
	0	GlyDGE + TTGE	
TEGDA			323
EtOH			947
EP		0	-
3	GlyDGE + TTGE		757
	TEGDA		355
	EtOH		888
	EP	28,6	-
5	GlyDGE + TTGE		741,5
	TEGDA		332
	EtOH		926
	EP	47,66	-
10	GlyDGE + TTGE		836
	TEGDA		323
	EtOH		974
	EP	95,32	-

GlyDGE - éter diglicidílico de glicerol; TTGE - éter triglicidil trimetilolpropano; TEGDA - 2,2'-(etilenodioxo) bis (etilamina); EP - Eugenol epóxi; EtOH - etanol; % - porcentagem em massa; (p/p) - partes em peso de amina por 100 partes de resina.

2.2 BIOENSAIOS SELETIVOS

Os resultados dos bioensaios seletivos com os formulados poliméricos estão representados na Tabela 2. Das oito amostras de formulados testadas nos bioensaios em larvas de *A. aegypti* somente três mostraram atividade larvicida acima de 50%: formulados FE1, FE7 e FE8. No bioensaio com o formulado FE8 obteve-se mortalidade de 100% (250 larvas), a partir de 24 horas de aplicação. Com os formulados FE1 e FE7, os percentuais de mortalidade foram respectivamente, 82% (124 larvas) e 72% (36 larvas) em 24 horas. Os demais formulados: FE2, FE3, FE4, FE5 e FE6 apresentaram mortalidade inferior a 50% (Tabela 2). Entretanto, a apenas o formulado FE8, foi selecionado para os bioensaios de dose por conter o derivado eugenol epóxido.

O grupo controle registrou mortalidade somente nos bioensaios com os formulados FE5 e FE7, sendo inferior a 0,4% e 4% respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2. Mortalidade das larvas de *Aedes aegypti* observada nos bioensaios seletivos com os formulados poliméricos de eugenol.

Formulado	Leitura (horas)				N
	C	24 h	48 h	72 h	
FE1	0	124 (82)	26 (17)	0 (0)	150
FE2	0	30 (20)	49 (32)	42 (28)	150
FE3	0	78 (31)	115 (46)	50 (20)	250
FE4	0	17 (6)	87 (34)	62 (24)	250
FE5	1 (0,4)	13 (5)	116 (46)	56 (22)	250
FE6	0	8 (5)	65 (43)	48 (32)	150
FE7	2 (4)	36 (72)	6 (12)	7 (14)	50
FE8	0	250 (100)	-	-	250
				TOTAL	1.500

C = controle

() = valores em porcentagem

n = número de indivíduos testados

- = 100% de mortalidade na leitura anterior

2.3 BIOENSAIOS DE DOSE

Do formulado testado no bioensaio de dose, FE8, apenas o formulado com 10% do derivado de eugenol epóxido apresentou mortalidade.

Os resultados obtidos de mortalidade nos bioensaios com o formulado polimérico (10%), em valores cumulativos nas leituras de 24, 48 e 72 horas após a aplicação, estão representados na Tabela 3.

Levando-se em conta a leitura de 24 horas após a aplicação do formulado, nas doses de 5 mg verificou-se mortalidade de 99,3% (298 larvas) e em 48 horas obteve-se mortalidade de 100% (300 larvas). Na dose seguinte, 4 mg, a mortalidade encontrada inicialmente foi 98,6% (296 larvas), e de até 99,6% (299 larvas), em 48 horas, chegando a 100% (300 larvas) de mortalidade na leitura de 72 horas. Na dose de 3 mg, a mortalidade encontrada em 24 horas foi igual a 93% (281 larvas), em 48 horas foi registrado 98% (294 larvas mortas), chegando, a 99,6% (299 larvas mortas) em 72 horas.

Considerando-se as doses de 2 mg e 1 mg obteve-se mortalidade de 77% (231 larvas) e 46% (140 larvas), respectivamente, em 24 horas (Tabela 2). Em 48 horas, nessas duas doses a mortalidade chegou à respectivamente 96% (288 larvas) e 51% (155 larvas). Na leitura de 72 horas, obteve-se mortalidade de 97,3% (292 larvas), com a dose de 2 mg e 66% (198 larvas) na dose de 1 mg.

Tabela 3. Mortalidade das larvas de *Aedes aegypti* em valores cumulativos nos intervalos 24, 48 e 72 horas, observada nos bioensaios com formulado polimérico com 10% eugenol epóxico.

Dose (mg)	N	Leitura (horas)		
		24 h	48 h	72 h
5	300	298 (99,3)	300 (100)	-
4	300	296 (98,6)	299 (99,6)	300 (100)
3	300	281 (93)	294 (98)	299 (99,6)
2	300	231 (77)	288 (96)	292 (97,3)
1	300	140 (46)	155 (51,6)	198 (66)
Controle negativo	300	1 (0,3)	3 (1)	1 (0,3)
Controle positivo (0% eugenol epóxico)	300	2 (0,6)	1 (0,3)	3 (1)
	Total	1246	1336	1089

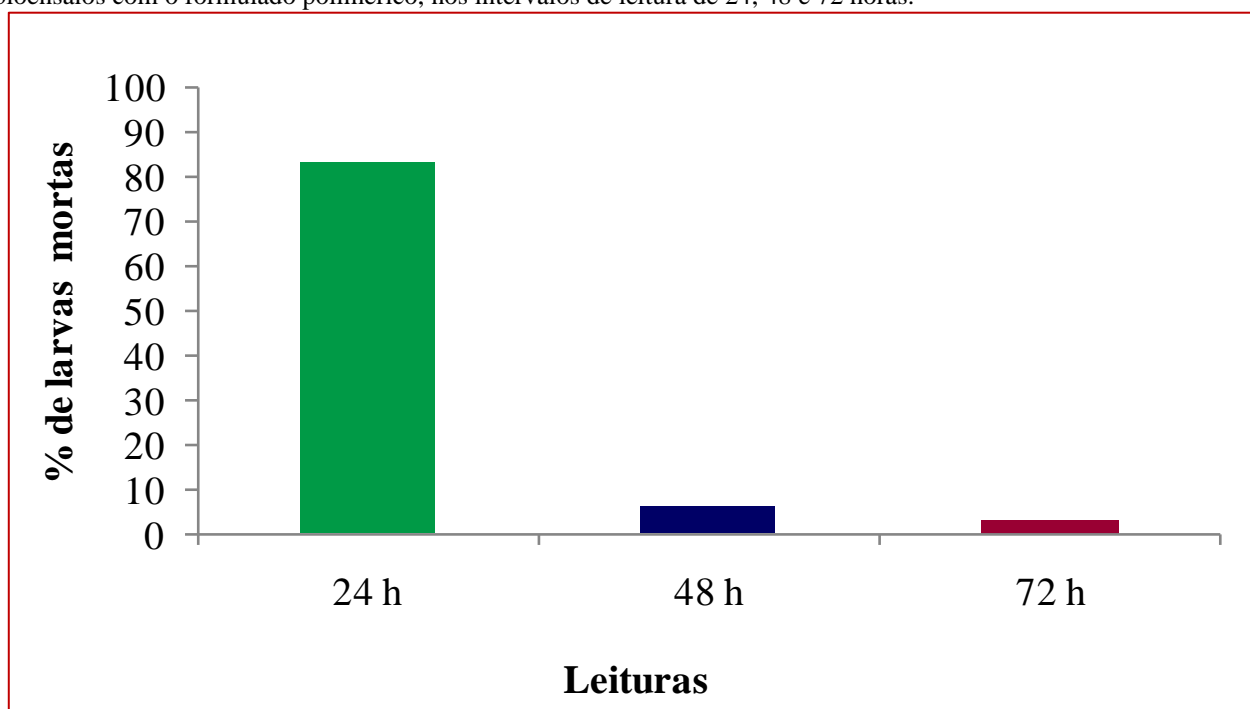
() = valores em porcentagem

n = número de indivíduos testados

- = 100% de mortalidade na leitura anterior

Considerando o número de larvas mortas observadas nos bioensaios, expresso em valores não cumulativos nos três horários de leitura, excluindo o grupo controle, 1.500 larvas da espécie-alvo foram testadas. Nesses testes, ressalta-se a importância do impacto de mortalidade já nas primeiras 24 horas: registrou-se 1.246 (83%) larvas mortas em 24 horas, na leitura de 48 horas obteve-se 90 (6%) larvas mortas e em leitura de 72 horas registrou-se 53 (3%) larvas mortas (Figura 3).

Figura 3. Representação gráfica da quantidade de larvas mortas em porcentagem em valores não acumulativos nos bioensaios com o formulado polimérico, nos intervalos de leitura de 24, 48 e 72 horas.



2.4 CONCENTRAÇÃO LETAL MEDIANA - CL₅₀

Os resultados nos bioensaios com *A. aegypti* (Tabela 4) adequaram-se à análise de regressão linear e ao modelo de Probit, pois atenderam aos requisitos que exigem valor do teste t para o coeficiente angular superior, em módulo, a 1,96 (significativo a 5% de probabilidade) e χ^2 calculado menor que χ^2 Tabelado (11,071 – 0,05 e 5 graus de liberdade) (HADDAD, 1998).

Quanto à concentração letal mediana para controle de *A. aegypti*, considerando a leitura de 24 horas, observou-se valores de CL₅₀ igual a 1,105 mg/mL. Nas avaliações de 48 e 72 horas, os valores de CL₅₀ obtidos, foram 0,967 mg/mL e 0,827 mg/mL respectivamente. Comparando os intervalos de leitura, observam-se valores qualitativamente e quantitativamente iguais, mostrando a rápida eficiência do formulado, causando mortalidade principalmente nas 24 horas após a aplicação do produto.

Tabela 4. Concentração letal mediana (CL₅₀) do formulado polimérico com 10% de eugenol epoxido em larvas de *Aedes aegypti*.

Formulado	CL ₅₀ (mg/mL)	Intervalo de confiança (95%)	Coefficiente angular	χ^2	g.l
24 h	1,105	0,853 - 1,315	3,507 ± 0,152	7,469	3
48 h	0,967	0,760 – 1,128	4,770 ± 0,070	7,657	3
72 h	0,827	0,748 – 0,894	5,016 ± 0,413	0,188	3

Embora os inseticidas sintéticos tenham impactos ambientais adversos, sua especificidade em relação aos insetos direcionados é alta (OLIVEIRA et al., 2014). Em contrapartida, o emprego de inseticidas botânicos deve ser rigorosamente padronizado, de forma que garanta sua eficiência no uso final, para que ele possa competir com suas contrapartes sintéticas (ISMAN, 2006; FINKLER, 2012; TRAMON, 2014). Assim, um sistema de liberação controlada bem projetado pode aumentar a especificidade do alvo, melhorando a ação dos princípios ativos e minimizando seus impactos residuais (RISCH e REINECCIUS, 1995).

Diante do exposto, formas alternativas e/ou complementares aos métodos usuais para o controle de mosquitos tornam-se imprescindíveis. Dentre elas, aponta-se o manejo integrado de ações que vem se consolidando, com destaque para o uso de substâncias derivadas de vegetais. Neste sentido, o uso de derivados botânicos para o controle de larvas de mosquitos no Amazonas mostra a eficiência desse método, sendo uma potente ferramenta biotecnológica no desenvolvimento de produtos alternativos para controle de pragas, sendo empregados nas campanhas de controle de vetores da dengue em Manaus.

3.1 SÍNTESE DO FORMULADO DE DERIVADO DE EUGENOL

No presente trabalho, foi sintetizado um derivado epóxido através da reação entre o eugenol, metilato de sódio e a epicloridrina, o produto final mostrou uma alta pureza pela técnica espectroscópica de RMN ^1H , não sendo necessário fazer outra purificação.

Trabalhos reforçam os estudos com o eugenol devido suas propriedades farmacológicas e inseticidas, bem como, a modificação de sua estrutura química para melhorar suas propriedades, incorporando grupos químicos, de forma a obter atividades adicionais (MARKOWITZ et al., 1992; COSTA et al., 1994; ATSUMI et al., 2000; GARG e SINGH, 2011; SOONWERA e PHASOMKUSOLSIL, 2016; MODJINO et al., 2017)

De acordo com Harvey et al. (2014) para a obtenção desse tipo de epóxi, a reação mais frequente é entre a epicloridrina e o bisfenol-a. O resultado de epoxidação obtidos neste trabalho, foi através da reação entre a epicloridrina e o eugenol, substituído pelo bisfenol-a. O eugenol, por ser um fenol, é altamente reativo com a epicloridrina. Além disso, o eugenol possui um grupo olefínico terminal e um grupo hidroxilo que proporciona essa capacidade de inserir novos grupos em sua estrutura química.

Qin et al. (2014) sugeriu que o eugenol e o bisfenol-a possuem propriedades semelhantes (mecânicas, dinâmicas, estabilidade térmica e reatividade), dessa forma, pode se obter um monômero

através da reação de síntese entre o eugenol e epícloridrina. Segundo Wan et al. (2016) a reação entre essas duas moléculas é economicamente viável para sintetizar bio-bases para vários polímeros.

Portanto, vários autores relatam o interesse pela a obtenção de resinas epoxídicas derivadas de compostos fenólicos, por possuírem propriedades importantes para a produção de novos produtos com características melhoradas (AUVERGNE et al., 2014; DING e MATHARU, 2014).

Em relação à confirmação da estrutura do epóxido, o espectro de RMN ^1H confirmou a epoxidação do eugenol, por meio dos multipletos em δ 3,88 que é característico do hidrogênio metínico, multipletos com integral relativo em δ 2,78 e duplete duplo em δ 2,53 característicos de hidrogênio metilênico (WAN et al., 2016).

Resultados semelhantes aos obtidos neste trabalho são reportados por Wan et al. (2016), que desenvolveram uma nova resina epóxi à base eugenol e dicloro-xileno, eles estudaram a resina epóxi na presença de um agente cura de diamina e 4.40-diaminofenil metano, resultando em conteúdo líquido bio-base de eugenol epóxido.

Da mesma forma, Kireev et al. (2008) descreveram a epoxidação por meio da reação entre o eugenol e o ácido m-cloroperbenzóico, alcançando bons resultados de epoxidação do eugenol. Entretanto não abordaram a reação de cura e suas propriedades.

QIN et al. (2014) mostraram excelentes resultados de uma resina epóxi líquida a base de eugenol, com elevado valor de epóxi, sendo curada com anidrido hexahidroftálico comercial na presença de um catalisador em temperatura variando em 114 ° C.

Em relação à polimerização, a técnica utilizada foi à polimerização em bloco, sendo usados dois monômeros e um iniciador, a reação ocorreu em meio homogêneo, sendo polimerizados em solução, para ter estabilidade após a aplicação.

Fernandes e Lona (2004) referem-se à técnica de polimerização em bloco como um dos métodos mais simples e direto para obtenção de um polímero. Embora seja simples, vários problemas podem ocorrer durante o processo de polimerização, principalmente devido à alta viscosidade no meio reacional. Portanto, para evitarmos esse problema durante o processo de polimerização, conduzimos a reação em baixa temperatura e utilizamos baixas concentrações do agente de cura. Dessa forma, tivemos o um controle da reação, sendo que, implicou em um tempo maior de polimerização.

Em relação às matrizes utilizadas para produzir os sistemas estruturados, de acordo com Perlatti et al. (2013), várias ferramentas tecnológicas diferentes podem ser usadas como matrizes, incluindo polímeros sintéticos e biodegradáveis. A técnica de incorporar inseticidas botânicos em uma matriz polimérica surgiu como uma das inovações mais promissoras para o controle de insetos vetores (KAH e HOFMANN 2014; ROY et al., 2014).

Um método que proporciona camadas protetoras sobre o princípio ativo, representa uma alternativa viável e eficiente. Uma solução para a diminuição da evaporação do eugenol, após sua aplicação sobre o alvo, seria o emprego de ferramentas alternativas na liberação do princípio ativo. A polimerização da molécula de eugenol aumenta a sua bioatividade, protege das interações com o meio ambiente e diminui sua volatilidade (BILIA et al., 2014 ; VISHWAKARMA et al., 2016; GONZÁLEZ et al., 2017).

Contudo, apesar de ser uma alternativa viável, os principais desafios continuam a ser a estabilidade dos compostos no ambiente. Entretanto, se houvesse a colaboração entre as indústrias e os químicos, os compostos mais estáveis poderiam ser sintetizados utilizando ferramentas tecnológicas, de maneira a evitar a degradação pelo efeito da luz solar (OLIVEIRA et al., 2014).

Portanto, neste trabalho obteve-se um polímero sintético à base de amina, sendo que esta serviu como base para produzir o revestimento do formulado. Oliveira et al. (2014) concordam que os polímeros sintéticos à base de aminas podem ser utilizados na preparação de novas formulações, uma vez que os grupos amino apresentam resposta rápida às alterações no pH, do meio externo. Dessa forma, as aminas comumente reagem com o grupo epóxidos resultando em polímeros reticulados e também podendo gerar grupos amino em superfícies de partículas. Desta maneira, o grupo amino pode ser utilizado em uma ampla gama de polímeros para incorporar moléculas, com potencial inseticida. A sua seleção depende de vários parâmetros como aplicabilidade, segurança, biocompatibilidade, custo e disponibilidade (VARONA et al., 2013; ALVES et al., 2014; GONZÁLEZ et al., 2014; FERNANDES et al., 2014; KFOURY et al., 2015; VISHWAKARMA et al., 2016).

O formulado sintetizado no presente trabalho não foi caracterizado quanto à sua estrutura e propriedades físico-químicas. Entretanto, os resultados obtidos são inovadores, mostrando que é possível obter um polímero usando-se eugenol epoxidado, em um período de tempo considerado relativamente curto (12 horas).

3.2 ATIVIDADE LARVICIDA

Em relação à atividade larvicida, os resultados obtidos nos bioensaios com o formulado polimérico apontaram maior efeito, nas primeiras 24 horas nas larvas de *A. aegypti*, com registro médio de 90% da mortalidade total.

A mortalidade das larvas aquáticas, nas primeiras 24 horas, deve-se sobretudo, à parada do sistema nervoso e digestivo, pois os inseticidas botânicos podem atuar nas enzimas digestivas e neurológicas, bem como interagir com o tegumento do inseto (KIM et al., 2003; ISMAN, 2006; MARGULIS-GOSHEN e MAGDASSI 2013; BENELLI, 2016).

Em geral, nos bioensaios com o formulado, ocorreu uma acentuada redução no número de larvas nas primeiras 24 horas. Ressalta-se a importância deste formulado, quando há necessidade de um método de controle com ação rápida, segura e que propicia a redução da densidade de larvas, em um curto espaço de tempo. Este aspecto torna-se relevante em períodos de surto epidêmico e o fator principal é a pronta redução da densidade populacional.

Outro aspecto importante a enfatizar, trata-se dos resultados dos testes biológicos, estes dependem de várias condições laboratoriais, como temperatura, fotoperíodo, materiais e modelos utilizados para a experimentação (LAHLOU, 2004; MORAIS, 2009; BARBOSA et al., 2012; SERDEIRO et al., 2017).

Em relação à espécie de mosquito testada, o presente estudo corrobora com Shaalan et al. (2005), onde esses autores descrevem que as larvas de *Aedes*, em geral, são mais robustas e menos susceptíveis aos inseticidas e derivados botânicos. Desta forma, o *A. aegypti* é o inseto mais comumente usados para a triagem de substâncias/derivados com ação inseticida, por ser menos susceptível e de fácil colonização em laboratório. Além disso, Thanigaivel et al. (2012) destaca a sensibilidade natural entre os estádios larvais, como um dos fatores de grande influência na avaliação da toxicidade dos compostos. Portanto, as larvas de 3º estágio são consideradas ideais para os bioensaios de atividade larvicida (SILVA et al., 2003; SERDEIRO et al., 2017).

No que se refere à concentração letal (CL_{50}), como a Organização Mundial de Saúde (OMS) não estabelece um critério padrão para determinar o grau de toxicidade dos produtos naturais, neste trabalho, utilizamos a classificação estabelecida por Pavela (2015). Este autor considera que os inseticidas botânicos apresentam potencial larvicida quando causam mortalidade suficiente nos testes padrão, atingindo $CL_{50} \leq 100$ mg/mL. Sendo este um dos critérios utilizados para efeito de comparação, logo os resultados da (CL_{50}) obtida neste trabalho cumprem com esse requisito. Nos ensaios com o formulado polimérico, em larvas de *A. aegypti*, apresentaram valores obtidos que estão entre 1,105 a 0,967 mg/mL. Portanto, a CL_{50} obtida qualifica o formulado como um agente larvicida potencial.

Os resultados do presente estudo mostraram que o formulado polimérico apresenta excelentes perspectivas para aplicação no controle das larvas de mosquitos. Entretanto, o formulado deve ser caracterizado quanto às suas estruturas físico-químicas.

Não há registros na literatura relatando sobre a atividade larvicida do formulado de eugenol epóxido, frente às larvas de mosquitos. Vários autores relatam a preparação do formulado, partindo de estrutura baseada no eugenol epóxido, reportando apenas para o estudo do desenvolvimento sustentável e funcionais da resina (KIREEV et al., 2008; QIN et al., 2014; KAUFMAN, 2015; WAN et al., 2016; GUZMÁ et al., 2018).

Olmo (2008) reportou em seu estudo a ação bacteriostática de duas formulações incorporadas com 10 % e 30% de eugenol epóxidos, em cepas bacterianas. Os resultados apresentaram efeito inibitório claro do crescimento bacteriano contra *Escherichia coli* e *Streptococcus mutans*, sem produzir halos em torno dos discos de polímero, indicando que o efeito bacteriostático é produzido por agentes imobilizados. Estes materiais com substâncias bactericidas imobilizadas mostraram que sua atividade ocorre somente contra as bactérias com as quais elas entraram em contato direto.

Este trabalho fornece uma perspectiva do potencial de ferramentas tecnológicas para melhorar a eficácia de inseticidas botânicos para o controle de mosquitos vetores de doenças. A estratégia do uso do derivado de eugenol epóxido é interessante, pois contribui para reduzir os impactos adversos dos inseticidas químicos, no meio ambiente e na saúde humana. As principais dificuldades que precisam ser estudadas referem-se à estabilidade da produção da matriz polimérica, bem como a produção do derivado, nas quantidades necessárias para o controle dos vetores. Os experimentos em campo precisam ser realizados, pois direcionam as atividades do controle vetorial. Desta forma, os resultados do potencial desse formulado incorporado com o derivado epoxidado, podem contribuir em novos estudos para o controle do mosquito *A. aegypti*. Em um futuro próximo, surgirão produtos comerciais que combinam os benefícios dos inseticidas botânicos, com ferramentas tecnológicas, em formulações menos prejudiciais ao meio ambiente.

- ALVES, S. F.; BORGES, L. L.; DOS SANTOS, T. O.; DE PAULA, J. R.; CONCEIÇÃO, E. C.; BARA, M. T. Microencapsulation of essential oil from fruits of *Pterodon emarginatus* using gum arabic and maltodextrin as wall materials: composition and stability. *Drying Technology*, v. 32, n. 1, p. 96-105, 2014.
- AMER, A.; MEHLHORN, H. Repellency effect of forty-one essential oils against *Aedes*, *Anopheles*, and *Culex* mosquitoes. *Parasitology Research*, v. 99, n. 4, p. 478-490, 2006.
- AMIRI, A.; DUGAS, R.; PICHOT, A.; BOMPEIX, G. In vitro and in vitro activity of eugenol oil (*Eugenia caryophyllata*) against four important postharvest apple pathogens. *International Journal Food Microbiology*, v. 126, n. 1-2, p. 13-19, 2008.
- ARAÚJO, H. R. C.; CARVALHO, D. O.; IOSHINO, R. S.; COSTA-DA-SILVA, A. L.; CAPURRO, M. L. *Aedes aegypti* control strategies in Brazil: incorporation of new technologies to overcome the persistence of dengue epidemics. *Insects*, v. 6, n. 2, p. 576-94, 2015.
- ATSUMI, T.; FUJISAWA, S.; SATOH, K.; SAKAGAMI, H.; IWAKURA, I.; UEHA T.; SUGITA, Y.; YOKOE, I. Cytotoxicity and radical intensity of eugenol, isoeugenol or related dimers. *Anticancer Research*, v. 20, p. 519-524, 2000.
- AUVERGNE, R.; CAILLOL, S.; DAVID, G.; BOUTEVIN, B.; PASCAULT, J. P. Biobased thermosetting epoxy: present and future. *Chemistry Reviews*, v. 114, n. 2, p. 1082-1115, 2014.
- BAGAVAN, A.; RAHUMAN, A. A. Evaluation of larvicidal activity of medicinal plant extracts against three mosquito vectors. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 4, n. 1, p. 29-34, 2011.
- BARBOSA, J. D. F.; SILVA, V. B.; ALVES, P. B.; GUMINA, G.; SANTOS, R. L. C.; SOUSA, D. P.; CAVALCANTI, S. C. H. Structure–activity relationships of eugenol derivatives against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larvae. *Pest Management Science*, v. 68, n. 1, p. 1478-1483, 2012.
- BESERRA, E. B.; FERNANDES, C. R. M.; QUEIROGA, M. F. C.; CASTRO, J. F. P. Resistência de Populações de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) ao organofosforado temefós na Paraíba. *Neotropical Entomology*, v. 36, n. 2, p. 303-307, 2007.
- BENELLI, G. Plant-borne ovicides in the fight against mosquito vectors of medical and veterinary importance: a systematic review. *Parasitology Research*, v. 114, n. 9, p. 3201-3212, 2015a.
- BENELLI G. Research in mosquito control: current challenges for a brighter future. *Parasitology Research*, v. 114, n. 8, p. 2801-2805, 2015b.
- BENELLI, G.; MEHLHORN, H. Declining malaria, rising of dengue and Zika virus: insights for mosquito vector control. *Parasitology Research*, v. 115, n. 5, p. 1747-1754, 2016.
- BOLTZE, K. H.; BRENDLER, O.; LORENZ D. Troponwerke Dinklage & Co. New pharmacologically active esters of n-(3-trifluoromethylphenyl)-anthranilic acid. Int CI. C07c 101/54. 19 Sept., 1972. Pub. by John Wiley and Sons, Inc. (QD 262W24). p. 484.

BIONDI, A.; DESNEUX, N.; SISCARO, G.; ZAPPALÀ, L. Using organic-certified rather than synthetic pesticides may not be safer for biological control agents: selectivity and side effects of 14 pesticides on the predator *Orius laevigatus*. *Chemosphere*, v. 87, n. 7, p. 803-812, 2012.

BILIA, A. R.; GUCCIONE, C.; ISACCHI, B.; RIGHESCHI, C.; FIRENZUOLI, F.; BERGONZI, M. C. Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014.

BUTELER, M.; SOFIE, S. W.; WEAVER, D. K.; DRISCOLL, D.; MURETTA, J.; STADLER, T. Development of nanoalumina dust as insecticide against *Sitophilus oryzae* and *Rhizopertha dominica*. *International Journal of Pest Management*, v. 61, n. 1, p. 80-89, 2015.

CARVALHO, G.H.F. Atividade inseticida do extrato bruto etanólico de *Persea americana* (Lauraceae) sobre larvas e pupas de *Aedes aegypti* (diptera, culicidae). 2011. 42p. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2011.

CANTRELL, C. L.; DAYAN, F. E.; DUKE, S. O. Natural products as sources for new pesticides. *Journal of Natural Products*, v. 75, n. 6, p. 1231-1242, 2012.

CAMPOS, G. S.; BANDEIRA, A. C.; SARDI, S. I. Surto de vírus Zika, Bahia, Brasil. *Emerging infectious diseases*, v. 21, p. 1885-1886, 2015.

CAMPANELLA, A.; BALTANÁS, M. A. *Chemical Engineering and Processing*, v.46, n. 3, p. 210-221, 2007.

CHAIEB, K.; HAJLAOUI, H.; ZMANTAR, T.; KAHLA-NAKBI, A. B.; ROUABHIA, M.; MAHDOUANI, K.; BAKHROUF, A. The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review. *Phytotherapy Research*, v. 21, n. 6, 2007.

CONSOLI, R. A. G. B.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Rio de Janeiro, Fiocruz, 1994. 228p.

COSTA, J. A.; OLIVEIRA, R. A. G.; BARBOSA, J. M.; SOUZA BRITO, A. R. M. Synthesis and pharmacological activity of a eugenol derivative. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 75, p. 40-45, 1994.

DEKKER, Marcel. Epoxy resins: chemistry and technology. 2. ed. Inc., 1988, 1242 p.

DULMAGE, L.M.; YOUSTEN, A.A.; SINGER, S. & LACEY, L. A. Guidelines for production of *Bacillus thuringiensis* h-14 and *Bacillus sphaericus*. UNDP/World Bank/WHO, *Steering Committee to Biological of Vectors*, Geneva. p.59. 1990.

EYAMBE, G.; CANALES, L.; BANIK, B. K. Antimicrobial activity of eugenol derivatives. *Heteroletters organic*, v. 1, n. 2, p. 154-157, 2011.

FERNANDES, R. V. D. B.; BORGES, S. V.; BOTREL, D. A. Gum arabic/starch/maltodextrin/inulin as wall materials on the microencapsulation of rosemary essential oil. *Carbohydrate Polymers*, v. 101, n. 1, p. 524-532, 2014.

- FINNEY, D. J. Probit analysis. 3 ed. S. Chand & Company Ltd, Ram Nagar, New Delhi. 333p, 1981.
- FINKLER, C. L. L. Controle de insetos: Uma Breve Revisão. *Anais da Academia Pernambucana de Ciência Agrônômica*, vols. 8-9, p. 169-789, 2012.
- GAN, L. H.; GOH, S.H. OOI, K.S. *Journal of the American Oil Chemists Society*, v. 69, n. 4, p. 347, 1992.
- GARG, A.; SINGH, S. Enhancement in antifungal activity of eugenol in immunosuppressed rats through lipid nanocarriers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 87, n. 2, p. 280-288, 2011.
- GERIS, R.; SILVA, I. G.; SILVA, H. H.; BARISON, A.; RODRIGUES-FILHO, E.; FERREIRA, A. G. Diterpenoids from *Copaifera reticulata* Ducke with larvicidal activity against *Aedes aegypti* (L.) (Diptera, Culicidae). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 50, n. 1, p. 25-28, 2008.
- GOVINDARAJAN, M.; RAJESWARY, M.; BENELLI, G. Chemical composition, toxicity and non-target effects of *Pinus kesiya* essential oil: An eco-friendly and novel larvicide against malaria, dengue and lymphatic filariasis mosquito vectors. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, v. 129, p. 85-90, 2016.
- GONZÁLEZ, J. O. W.; GUTIÉRREZ, M. M.; FERRERO, A. A.; BAND, B. F. Essential oils nanoformulations for stored-product pest control - Characterization and biological properties. *Chemosphere*, v. 100, p. 130-138, 2014.
- GONZÁLEZ, J. O. W.; JESSER, E. N.; YEGUERMAN, C. A.; FERRERO, A. A.; BAND, B. F. Polymer nanoparticles containing essential oils: new options for mosquito control. *Environmental Science and Pollution Research*, v. 24, n. 20, p. 17006-17015, 2017.
- GHAFFAR, S. H.; FAN, M. Lignin in straw and its applications as an adhesive. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, v. 48, p. 92-101, 2014.
- HAMERTON, I. High performance polymers. *Polymer International*, v. 41, n. 2, p. 101-102, 1996.
- HADDAD, M. L. Utilização do POLO-PC para análise de Probit, p. 999-1013. In: Alves, SB. Controle microbiano de insetos. 2o ed. Editora FEALQ, Piracicaba, p. 999-1014, 1998.
- HARVEY, B. G.; SAHAGUN, C. M.; GUENTHNER, A. J.; GROSHENS, T. J.; CAMBREA, L.R.; REAMS, J. T.; MABRY, J. M.; A high-performance renewable thermosetting resin derived from eugenol, *Chemistry Sustainability*, v. 7, n. 7, p. 1964-1969, 2014.
- HUILING, H.; WEI J.; DAI, J.; DU, J. Host-seeking and blood-feeding behavior of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) exposed to vapors of geraniol, citral, citronellal, eugenol, or anisaldehyde. *Journal of Medical Entomology*, v. 45, n. 3, p. 533-539, 2008.
- ISMAN, M. B. Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world. *Annual Review of Entomology*, v. 51, n.1, p.45-66, 2006.

KAMARAJ, C.; RAHUMAN, A. A.; BAGAVAN, A.; ELANGO, G.; ZAHIR, A. A.; SANTHOSHKUMAR, T. Larvicidal and repellent activity of medicinal plant extracts from Eastern Ghats of South India against malaria and filariasis vectors. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, v. 4, n. 9, p. 698-705, 2011.

KAUFMAN, T. S. The Multiple Faces of Eugenol. A Versatile Starting Material and Building Block for Organic and Bio-Organic Synthesis and a Convenient Precursor Toward Bio-Based Fine Chemicals. *Sociedade Brasileira de Química*, v. 23, n. 6, p. 1055-1085, 2015.

KFOURY, M.; AUEZOVA, L.; RUELLAN, S.; GREIGE-GERGES, H.; FOURMENTIN, S. Complexation of estragole as pure compound and as main component of basil and tarragon essential oils with cyclodextrins. *Carbohydrate Polymers*, v. 118, p. 156-164, 2015.

KIREEV, V. V.; BREDOV, N. S.; BILICHENKO, Y. V.; LYSENKO, K. A.; BORISOV, R. S.; CHUEV, V. P. Epoxy oligomers based on eugenol cyclotriphosphazene derivatives. *Polymer Science*, v. 50, n. 3, p. 609-615, 2008.

KHOT, L. R.; SANKARAN, S.; MAJA, J. M.; EHSANI, R. SCHUSTE, E.W. Applications of nanomaterials in agricultural production and crop protection: a review. *Crop Protection*, v. 35, p. 64-70, 2012.

KAH, M.; HOFMANN, T. Nanopesticide research: current trends and future priorities. *Environment International*, v. 63, p. 224-235, 2014.

LANG, B. J.; IDUGBOE, S.; MCMANUS, K.; DRURY, F.; QURESHI, A.; CATOR, L. J. The Effect of Larval Diet on Adult Survival, Swarming Activity and Copulation Success in Male *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*, v. 20, n. 10, p. 1-7, 2017.

LAHLOU, M. Methods to study the phytochemistry and bioactivity of essential oils. *Phytotherapy Research*, v. 18, n. 6, p. 435-448, 2004.

LEYVA, M.; MARQUETTI, M. C.; TACORONTE, J. E.; SCULL, R.; TIOMNO, O.; MESA, A.; MONTADA, D. Actividad larvicida de aceites esenciales de plantas contra *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *Revista Biomedicina*, v. 20, n. 1, p. 5-13, 2009.

LEES, R. S.; GILLES, J. R. L.; HENDRICH, J.; VREYSEN, M. J. B.; BOURTZIS, K. Back to the future: the sterile insect technique against mosquito disease vectors. *Current Opinion Insect Science*, v.10, n.10, p. 156-162, 2015.

LIU, X. C.; DONG, H. W.; ZHOU, L.; DU, S. S.; LIU, Z. L. Essential oil composition and larvicidal activity of *Toddalia asiatica* roots against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitology Research*, v. 112, n. 3, p. 1197-1203, 2013.

MARKOWITZ, K.; MOYNIHAN, M.; LIU, M. S.; KIM, S. Biologic properties of eugenol and zinc oxide-eugenol - A clinically oriented review. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, v. 73, p. 729-737, 1992.

MARCOMINI, A. M. Bioatividade e efeito residual de nanoformulações de nim sobre *Spodoptera frugiperda* (J. E. Smith). 2009. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2009.

MEDEIROS, E. S. Eficiência de extrato vegetal e do óleo essencial do cravo-da-índia, *Eugenia caryophyllata* Thunberg (Myrtaceae), para controle larval de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) e *Anopheles darlingi* Root, 1926 (Diptera, Culicidae). 2011. 101 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade do Estado do Amazonas, Amazonas, 2011.

MEDEIROS, E. S.; COSTA, F. M.; RODRIGUES, I. B.; TADEI, W. P. Larvicidal activity of the aqueous extract of the clove (*Eugenia caryophyllata*) against *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) under laboratory conditions. *Journal of Research in Biology*, v. 1, n. 7, p. 518-523, 2011.

MEDEIROS, E. S.; RODRIGUES, I. B.; LITAIFF-ABREU, E.; TADEI, W. P. Larvicidal activity of clove (*Eugenia caryophyllata*) extracts and eugenol against *Aedes aegypti* and *Anopheles darlingi*. *African Journal of Biotechnology*, v. 12, n. 8, p. 836-840, 2013.

MEHLHORN, H.; AL-RASHEID, K. A. S.; AL-QURAI SHY, S.; ABDEL-GHAFFAR, F. Research and increase of expertise in arachno-entomology are urgently needed. *Parasitology Research*, v. 110, n. 1, p. 259-265, 2012.

MIOT, H.A.; LAUTERBACH, G.P.; RIBEIRO, F.A.H.; JÚNIOR, É.L.F.; HERCOS, G.N.; MADEIRA, N.G.; JUNIOR, V. H. Comparison among homemade repellents made with cloves, picaridin, andiroba, and soybean oil against *Aedes aegypti* bites. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 44, n. 6, p. 793-794, 2011.

MIRESMALLI, S.; ISMAN, M. B. Botanical insecticides inspired by plant–herbivore chemical interactions. *Trends in Plant Science*, v. 19, n. 1, p. 29-35, 2014.

MORAIS, L. A. S. Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais. *Horticultura Brasileira*, v. 27, n. 2, p. 4050-4063, 2009.

MODJINOU, T.; VERSACE, D. L.; ABBAD-ANDALOUSSI, S.; LANGLOIS, V.; RENARD, E. Antibacterial and antioxidant photoinitiated epoxy co-networks of resorcinol and eugenol derivatives. *Materialstoday Communications*, v. 12, p. 19-29, 2017.

NARAHASHI, T. Neuroreceptors and Ion Channels as the Basis for Drug Action: Past, Present, and Future. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, v. 294, n. 1, p. 26, 2000.

NURUZZAMAN, M.; RAHMAN, M. M.; LIU, Y.; NAIDU, R. Nanoencapsulation, nano-guard for pesticides: a new window for safe application. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, v. 64, n. 7, p. 1447-1483, 2016.

OLMO, L. R. D. Derivados poliméricos de eugenol para aplicaciones biomédicas. 2008. 253 f. Tese (Doutorado em Química). Universidad Complutense de Madrid – Espanha, 2008.

OLIVEIRA, J. L.; CAMPOS, E. V. R.; BAKSHIC, M.; ABHILASHC P.C.; FRACETO, L. F. Application of nanotechnology for the encapsulation of botanical insecticides for sustainable agriculture: Prospects and promises. *Biotechnology Advances*, v. 32, n. 8, p. 1550-1561, 2014.

PAVELA, R. Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: a review. *Industrial Crops and Products*, v. 76, p. 174-187, 2015.

PERLATTI, B.; BERGO, S. P. L.; FERNANDES DA SILVA, M. F.; DAS G, FERNANDES, B. J.; ROSSI, M. Polymeric nanoparticle-based insecticides: a controlled release purpose for agrochemicals. In: Trdan S, editor. *Insectic - Development Safer More Effective Technologies*. InTech, 2013.

PETRIE, E. *Epoxy Adhesive Formulations*, McGraw-Hill, New York, USA, 2006.

PETERSEN, L. R.; JAMIESON, D. J.; POWERS, A. M.; HONEIN, M. A. Zika Virus. *New England Journal of Medicine*, v. 374, p. 1552-1563, 2016.

PINHEIRO, V. C. S.; TADEI, W. P. Evaluation of the residual effect of temephos on *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) larvae in artificial containers in Manaus, Amazonas State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 18, n. 6, p. 1529-1535, 2002.

QUEIROZ, J. M. C.; SUZUKI, M. C. M.; MOTTA, A. P. R.; NOGUEIRA, J. M. R.; CARVALHO, E. M. Aspectos populares e científicos do uso de espécies de *Eugenia* como fitoterápico. *Etnofarmacologia*, v. 9, n. 2, p. 73-100, 2015.

QIN, J.; LIU, H.; ZHANG, PEI.; WOLCOTT, M.; ZHANG, J. Use of eugenol and rosin as feedstocks for biobased epoxy resins and study of curing and performance properties. *Polymer international*, v. 63, n. 4, p. 760-765, 2014.

RAHUMAN, A.A.; GOPALAKRISHNAN, G.; VENKATESAN, P.; GEETHA, K. Larvicidal activity of some Euphorbiaceae plant extracts against *Aedes aegypti* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). *Parasitology Research*, v. 102, n. 5, p. 867-873, 2008.

RAINA, V. K. Essential oil composition *Syzygium aromaticum* leaf from Little, 2001.

REGNAULT-ROGER, C.; VINCENT, C.; ARNASON, J. T. Essential Oils in Insect Control: Low-Risk Products in a High-Stakes World. *Annual Review of Entomology*, v. 57, p. 405-424, 2012.

REEGAN, A. D.; GANDHI, M. R.; PAULRAJ, M. G.; BALAKRISHNA, K. IGNACIMUTHU, S. Erratum to effect of niloticin, a protolimonoid isolated from *Limonia acidissima* L. (Rutaceae) on the immature stages of dengue vector *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). *Acta Tropica*, v. 140, p. 202-203, 2014.

ROY, A.; SINGH, S.K.; BAJPAI, J.; BAJPAI, A. K. Controlled pesticide release from biodegradable polymers. *Central European Journal Chemistry*, v. 12, n. 4, p. 453-469, 2014.

RISCH, S. J.; REINECCIUS, G.A. (Eds.), Encapsulation and controlled release of food ingredients, ACS symposium series. 1995. 590 p.

SADEGHIAN, H.; SEYEDI, S. M.; SABERI, M.R.; ARGHIANI, Z.; RIAZI, M. Design and synthesis of eugenol derivatives, as potent 15-lipoxygenase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 2, p. 890-901, 2008.

SCARPASSA, V. M.; TADEI, W. P. Biologia de Anofelinos Amazônicos. XIII. Estudo do ciclo biológico de Anopheles nuñez-tovari Gabaldon, 1940 (Diptera, Culicidae). *Acta Amazonica*, v. 20, p. 95-117, 1990.

SHAH, M. A.; WANI, S. H.; KHAN, A. A. Nanotechnology and insecticidal formulations. *Journal Food Bioengineering Nanoprocessing*, v. 1, n. 3, p. 285-310, 2016.

SHAALAN, E. A. S.; CANYON, D.; YOUNES, M. W. F.; ABDEL- WAHAB, H.; MANSOUR, A. H. A review of botanical phytochemicals with mosquitocidal potential. *Environnement International*, v. 31, n. 8, p.149-1166, 2005.

SEMMLER, M.; ABDEL-GHAFFAR, F.; AL-RASHEID, K.; MEHLHORN, H. Nature helps: from research to products against blood-sucking arthropods. *Parasitology Research*, v. 105, p. 1483, 2009.

SERDEIRO, M. T.; MALLET, J. R. S.; HONÓRIO, N. A.; MALECK, M. *Aedes aegypti*: modelo experimental de atividade biológica de fitoprodutos. *Revista de Saúde*, v. 8, n.1, p. 28-32, 2017.

SHOKEEN, P.; ANAND, P.; MURALI, Y. K.; TANDON, V. Antidiabetic activity of 50% ethanolic extract of *Ricinus communis* and its purified fractions. *Food and Chemical Toxicology*, v. 46, p. 3458-3466, 2008.

SILVA, A. M.; GOMES, A.C. Proteção de Bromeliaceae para evitar a formação de criadouros de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Revista de Patologia Tropical*, v. 37 n.1, p. 43-47, 2008.

SOONWERA, M.; PHASOMKUSOLSIL, S. Effect of *Cymbopogon citratus* (lemongrass) and *Syzygium aromaticum* (clove) oils on the morphology and mortality of *Aedes aegypti* and *Anopheles dirus* larvae. *Parasitology Research*, v. 115, n. 4, p. 1691-1703, 2016.

SUTER, T.; CRESPO, M. M.; OLIVEIRA, M. F.; OLIVEIRA, T. S.; MELO-SANTOS, A. M. A.; OLIVEIRA, C. M. F.; AYRES, C. F. J.; BARBOSA, R. M. R.; ARAÚJO, A. P.; REGIS, L. N.; FLACIO, E.; ENGELER, L.; MÜLLER, P.; SILVA-FILHA, M. H. N. L. Insecticide susceptibility of *Aedes albopictus* and *Ae. aegypti* from Brazil and the Swiss-Italian border region. *Parasites & Vectors*, v. 10, n. 431, p. 2-11, 2017.

THANIGAIVEL, A.; CHANDRASEKARAN, R.; REVATHI, K.; NISHA, S.; SATHISH-NARAYANAN, S.; KIRUBAKARAN, S. A.; SENTHIL-NATHAN, S. Larvicidal efficacy of *Adhatoda vasica* (L.) Nees against the bancroftian filariasis vector *Culex quinquefasciatus* Say and dengue vector *Aedes aegypti* L. in in vitro condition. *Parasitology Research*, v. 110, n. 5, p. 1993-1999, 2012.

TOLLE, M. A. Mosquito-borne diseases. Current Problems in: *Pediatric and Adolescent Health Care*, v. 39, n. 4, p. 97-140. 2009.

VARONA, S.; MARTÍN, A.; COCERO, M. J.; DUARTE, C. M Encapsulation of lavandin essential oil in poly-(ϵ -caprolactones) by PGSS Process. *Chemistry Engineering Technology*, v. 36, n. 7, p. 1187-1192, 2013.

VENDRAMIM, J. D.; CASTIGLIONI, E. Aleloquímicos, resistência de plantas e plantas inseticidas. In:

VISHWAKARMA, G. S.; GAUTAM, N.; BABU, J. N.; MITTAL, S.; JAITAK, V. Polymeric encapsulates of essential oils and their constituents: a review of preparation techniques, characterization and sustainable release mechanisms. *Polymer Reviews*, v. 56, n. 4, p. 668-701, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. Chikungunya. 2015. Disponível: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/>. Acesso: 04/05/2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Draft global vector control response 2017-2030, 2017.

WAN, J.; GAN, B.; LI, C. MOLINA-ALDAREGUIA, J.; KALALI, E. N.; WANG, X.; WANG, DE-YI. A sustainable, eugenol-derived epoxy resin with high biobased content, modulus, hardness and low flammability: Synthesis, curing kinetics and structure–property relationship. *Chemical Engineering Journal*, v. 284, p. 1080-1093, 2016.

WRBU - WALTER REED BIOSYSTEMATICS. Mosquito identification resources. Disponível em: http://www.wrbu.org/VecID_MQ.html. Acesso: 11 de Janeiro de 2018.

REALIZAÇÃO:

SEVEN
publicações acadêmicas

ACESSE NOSSO CATÁLOGO!



WWW.SEVENPUBLI.COM

CONECTANDO O **PESQUISADOR** E A **CIÊNCIA** EM UM SÓ CLIQUE.