

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMACIA**

GABRIELA DE LIMA ABREU

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA DE *Crescentia cujete*
(CUITÉ) FRENTE AO *Aedes aegypti* L. (CULICIDAE)**

Cuité/PB

2015

GABRIELA DE LIMA ABREU

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA DE *Crescentia cujete*
(CUITÉ) FRENTE AO *Aedes aegypti* L. (CULICIDAE)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia pela Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr^a Cláudia Patrícia Fernandes dos Santos

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Daniela Maria do Amaral Ferraz e Navarro

Cuité/PB

2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A162a Abreu, Gabriela de Lima.

Avaliação da atividade larvicida de crescentia kujete (Cuité) frente ao *Aedes aegypti* L. (Culicidae). / Gabriela de Lima Abreu. – Cuité: CES, 2015.

54 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientadora: Dr^a. Cláudia Patrícia Fernandes dos Santos.
Coorientadora: Dr^a. Daniela Maria do Amaral Ferraz e Navarro.

1. Plantas medicinais. 2. Dengue. 3. Dengue - larvas.
I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 633.88

GABRIELA DE LIMA ABREU

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA DE *Crescentia kujeta*
(CUITÉ) FRENTE AO *Aedes aegypti* L. (CULICIDAE)**

APROVADA EM: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Cláudia Patrícia Fernandes dos Santos (Orientadora)
UFCG

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza (Examinadora)
UFCG

Prof.^a Dr.^a Camila Carolina de Menezes Patrício Santos (Examinadora)
UFCG

Dedico este trabalho aos meus pais, que são exemplo de caráter, respeito e amor e aos meus irmãos, que sempre acreditaram que chegaria até aqui e não deixaram de torcer pelo meu sucesso.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, este que é tão maravilhoso, o qual sou grata todos os dias pela minha vida e pelas vitórias, pois sei que com ele tudo eu posso.

A minha mãe, **Maria Elza**, que é meu porto seguro, a quem eu devo todos os ensinamentos e sempre me incentivou nos momentos de angústias.

A meu Pai, **Heleno**, pelo seu apoio incomparável e por lutar pelos meus sonhos, como se fossem os seus.

A meus Irmãos, **Eduardo, Wagner e Ana Luiza**, por não duvidarem da minha capacidade de chegar até aqui e não medirem esforços para me ajudar.

A meu namorado, **Levi**, por estar ao meu lado em todas as horas e compreender a minha ausência no dia a dia.

A minhas amigas, **Bianca e Adriene**, por fazerem esses anos de curso os melhores, me ajudaram nos dias difíceis, propiciaram confiança e mostraram que amizades são construídas no dia a dia, nos pequenos detalhes.

A minhas primas e amigas, **Girlane, Valeska, Rayane Abreu, Rayane Sousa e Isadora**, que me mostrarem que amizade verdadeira suporta distâncias e estão sempre perto quando preciso.

Aos meus sobrinhos, **Anna Hellen, Kauã Lucas, Anna Lívia, Maria Eduarda e Marina**, por me ensinarem como é ter alguém para cuidar e amar, vocês são a minha Felicidade e meu orgulho!

As irmãs que Cuité me deu, **Layse, Laysa e Dani**, que acompanharam de perto a minha trajetória, me ensinaram a crescer como pessoa e não me deixaram desanimar, tornando meus dias melhores.

Aos meus tios e tias, por acreditarem sempre no meu potencial.

A minha orientadora, Profa. Dra. **Cláudia Patrícia Fernandes dos Santos**, que acreditou na minha capacidade, me proporcionando um imenso aprendizado e depositou em mim a sua confiança.

A Profa. Dra. **Júlia Beatriz Pereira de Souza** e a Profa. Dra. **Camila Carolina de M. Patrício Santos**, por terem aceitado compor a banca, terem me ajudado e sido muito atenciosas no desenvolvimento deste trabalho.

A todos que contribuíram de forma direta e indireta para concretização de mais um sonho da minha vida.

MUITO OBRIGADA!

“É preciso que eu suporte duas ou três larvas se quiser conhecer as borboletas.”

Antoine Saint-Exupéry

RESUMO

Crescentia cujete, (Cuité) é uma árvore da família Bignoniaceae, possui porte médio (aprox. 12 metros), é nativa da América tropical e cresce espontaneamente no México, em vários Países da América Central. Assim como diversas outras espécies de plantas que são usadas na medicina popular, a mesma também tem despertado um grande interesse, como fonte de novos compostos biologicamente ativos e, o que poderia fornecer efeito promissor no desenvolvimento de novos fármacos. A dengue é caracterizada como uma doença infecciosa aguda, podendo assumir formas graves e letais, o que vem a preocupar as autoridades sanitárias de todo o mundo, sendo considerado um grave problema de saúde pública. É transmitida pelos culicídeos do gênero *Aedes aegypti*, especificamente pela picada do mosquito fêmea infectada e são conhecidos atualmente quatro sorotipos, antigenicamente distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Diante disso, o estudo se propõe analisar a atividade larvicida de *Crescentia cujete*, contra larvas do mosquito da dengue, o que mostra ser uma alternativa no controle dessa praga, que é considerada um problema de saúde pública. O processo de extração de compostos presentes nas folhas, casca e fruto do Cuité foi realizado empregando-se o método de hidrodestilação, utilizando-se aparelho de Clevenger. A Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa foi empregada para a análise química do óleo fixo dos constituintes em estudo. A folha apresentou como principais constituintes o Fitol (54,54%) e o Ácido 9,12,15-octadecatrienóico (13,79%). A casca teve como composto majoritário o ácido hexadecanoico (57,59%). No presente estudo, o cuité não apresentou atividade larvicida com nenhum dos seus constituintes, o que não era de esperar, já que *Crescentia cujete* é conhecido por ter características de toxicidade e poderia ser uma alternativa ao combate as larvas. Devem ser realizados estudos posteriores atribuídos à composição química do óleo de *Crescentia cujete* e uma nova investigação da ação larvicida do fruto em diferentes estágios de maturação.

Palavras chaves: Plantas Medicinais, Dengue, larvas.

ABSTRACT

Crescentia cujete (Cuité) is a Bignoniaceae family tree has medium sized (approx. 12 meters). It is a native of tropical America and grows wild in Mexico in several Central American. Like many other species of plants that are used in folk medicine, it has also aroused great interest as a source of new biologically active compounds and the possible structures which could provide the development of new drugs. Dengue is characterized as an acute infectious disease, and may take severe and lethal forms, which is worrying the health authorities around the world and is considered a serious public health problem. It is transmitted by mosquitoes of the genus *Aedes aegypti*, specifically by the bite of infected female mosquito and are currently known four serotypes, antigenically distinct: DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4. Therefore the study aims to analyze the larvicidal activity of *Crescentia cujete* against dengue mosquito larvae, which proves to be an alternative to control this pest, which is considered a public health problem. The extraction process of the present compounds in the leaves, bark and fruit Cuité was performed employing the hydrodistillation method, using the Clevenger apparatus and gas chromatography-mass spectrometry for the analysis of chemical constituents of essential oil study. The sheet presented as the major constituent Phytol (54.54%) and 9,12,15-octadecatrienoic acid (13.79%). The bark had as the major compound hexadecanoic acid (57.59%). In the present study the Cuité showed no larvicidal activity in any of its constituents, which was not expected, since *Crescentia cujete* is known to have toxic characteristics of and could be an alternative to combat the larvae. Further studies assigned to the essential oil chemical composition of *Crescentia cujete* and a new research larvicidal action of the fruit at different stages of maturity should be performed.

Key words: Medicinal plants, Dengue, larvae.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: <i>Crescentia cujete L</i>	20
Figura 2: Ciclo de vida do mosquito <i>Aedes aegypti</i>	27
Figura 3: Cromatograma do óleo das folhas, obtido por CG-EM	37
Figura 4: Estrutura química do fitol	39
Figura 5: Cromatograma do óleo da casca, obtido por CG-EM	39
Figura 6: Estrutura química do ácido hexadecanoico	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Identificação dos constituintes presentes no óleo presente da folha---
-----38

Tabela 2. Identificação dos constituintes presente no óleo presente na casca do
cuité-----40

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

DEN-1: Dengue-1

DEN-2: Dengue-2

DEN-3: Dengue-3

DEN-4: Dengue-1

OMS: Organização Mundial de Saúde

%: Por cento

°C: Grau Celsius

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DQF: Departamento de Química Fundamental

EUA: Estados Unidos da América

eV: Elétron-volt

g: Gramas

GC/EM: Gas chromatography-mass spectrometry

Kg: Quilogramas

Km²: Quilômetros quadrados

kPa: Quilopascal

H: Horas

m: Metros

mg: Miligramas

mg/Kg: Miligramas por quilogramas

min-1: Minutos a menos um

mm: Milímetros

mL: Mililitros

L: Litros

CO₂: Dióxido de carbono

m/z: Massa por carga

PPM: Parte por Milhão

pH: Potencial Hidrogeniônico

UFPE: Universidade Federal do Pernambuco

SES: Secretaria de Estado da Saúde

C. kujete: *Crescentia kujete*

CNI: Compostos não identificados

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 Plantas medicinais e <i>Crescentia cujete</i>	18
3.2 Origem e identificação etnobotânica	19
3.3 Fitoquímica	21
3.4 Toxicidade	23
3.5 Dengue	24
3.6 <i>Aedes aegypti</i> e seus estágios de vida	27
3.6.1 Ovo.....	28
3.6.2 Larva	28
3.6.3 Pupa.....	29
3.6.4 Adulto	29
3.7 Atividade larvicida das plantas	31
4 METODOLOGIA	34
4.1 Coleta da planta	34
4.2 Extração	34
4.3 Bioensaio larvicida	35
4.4 Análise química do óleo	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	37

5.1 Análise química do óleo extraído	37
5.2 Bioensaio larvicida.....	41
6. CONCLUSÃO	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1 INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa aguda de curta duração podendo assumir formas graves e letais, e vem preocupando as autoridades médico sanitárias de todo o mundo. É transmitida pelos culicídeos do gênero *Aedes*, especificamente pela picada do mosquito fêmea infectado. Essa espécie está amplamente distribuída nas regiões tropicais e subtropicais. No Brasil sua existência é conhecida desde o século XVII (HALSTED; KUNO; GLUBER., 1997).

Até o momento, não há uma vacina efetiva para a dengue, nem perspectiva de obtenção, nem tratamento específico no combate a este vetor, portanto é ativa a busca de alternativas voltadas ao vetor, que solucione este grave problema de saúde pública, considerando que as plantas medicinais, com sua vasta composição química, pode ser uma alternativa, que esta sendo bastante estudada na última década, principalmente, ao seu menor impacto à saúde humana e ao meio ambiente, além de representar um método de fácil obtenção. Plantas com fins medicinais são utilizadas há anos no mundo, tendo ampla utilização na agricultura como pesticidas (ROEL, 2001).

Óleos essenciais obtidos de plantas têm sido considerados fontes em potencial de substâncias biologicamente ativas. Ênfase tem sido dada às propriedades antimicrobiana, antitumoral e inseticida de compostos voláteis, além de sua ação sobre o sistema nervoso central (RODRIGUEZ; REYNOLDS;KELSEY, 1984).

As plantas, como organismos que co-evoluem com insetos e outros micro-organismos, são fontes naturais de substâncias inseticidas e antimicrobianas, já que as mesmas são produzidas pelo vegetal em resposta a um ataque patogênico. Tendo em vista que inúmeras substâncias acumulam-se no vegetal para sua defesa contra micro-organismos, algumas delas sendo denominadas de fitoalexinas (GRAYER; KOKUBUN, 2001).

O crescente estímulo às pesquisas, na busca de novos inseticidas, que visam o uso de plantas como uma alternativa para o controle de mosquitos, vetores de doenças, como a dengue, visto que são motivados pela quase ausência de toxicidade destes produtos naturais a animais e plantas, e pelo fato deles serem biodegradáveis, o que evita a contaminação do meio

ambiente. Em contraste, os inseticidas sintéticos, aos quais os insetos se tornam cada vez mais resistentes (SANTIAGO et al., 2005), são tóxicos e poluentes.

Diante disso, a árvore tropical americana *Crescentia cujete*, também conhecida como cuité, tem sido uma importante fonte de medicina popular em toda a América Central, América do Sul e norte (BASS, 2004), tendo seus extratos, polpa, sementes, frutos, folhas e flores sendo utilizadas para o tratamento de uma variedade de doenças (NIELSEN; SLAMET; WEGE, 2009).

Crescentia cujete L. é uma árvore de pequeno porte, medindo aproximadamente 12 metros de altura, com frutas ovais e esféricas. Quando as pessoas se referem à palavra "cabaça", elas estão se referindo normalmente ao fruto (HELTZEL; LESLIE; VIDRO, 1993). Assim como diversas outras espécies de plantas, que são usadas na medicina popular, a mesma também tem despertado um grande interesse, como fonte de novos compostos biologicamente ativos e, o que poderia fornecer possíveis estruturas no desenvolvimento de novos fármacos (KELSEY.; REYNOLDS; RODRIGUEZ, 1984).

O Cuité tem sido cultivada amplamente em toda a região neotropical, desde a pré-história, porém sua distribuição original é desconhecida. É uma pequena árvore com cauliflorous, polinizadas, com flores produzidas de forma irregular ao longo do ano (GENTRY, 1973). O fruto atinge 20 a 25 cm de diâmetro, com uma fina casca dura na maturidade. Os frutos muito jovens, são suaves, tornam-se coriáceos, e finalmente, desenvolve um marrom claro ao marrom-avermelhado escuro, endurecido na parede exterior. O fruto, quando jovem é cozinhado e utilizado na alimentação, porém quando maduro de carapaça dura, é considerado tóxico (HETZEL, 1993).

Considerando sua toxicidade, (HETZEL, 1993), o fruto do Cuité e seus demais constituintes podem ser visto como uma alternativa, frente a larvas do mosquito da dengue.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar a atividade larvicida de *Crescentia cujete* frente ao *Aedes aegypti* L. (Culicidae).

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Realizar a caracterização do óleo extraído da folha, casca e fruto;
- ✓ Realizar os testes larvicidas com o extrato aquoso e hidrolato, no estágio final (L4) do *Aedes aegypti* L.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Plantas medicinais e *Crescentia cujete*

As plantas medicinais correspondem a mais antiga prática empregada pelo homem no tratamento de enfermidades de todos os tipos, ou seja, a utilização de plantas na prevenção e/ou na cura de doenças é um hábito que sempre existiu na história da humanidade (MORAES; SANTANA, 2001).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 65 a 80% da população mundial, ainda confiam nos produtos à base de plantas medicinais no tratamento de suas doenças, ou utiliza a medicina tradicional (ou alternativa, não convencional, não ortodoxa ou medicina complementar) na atenção primária à saúde (RAHMAN; SINGHAL, 2002).

A história do uso de plantas medicinais tem mostrado que elas fazem parte da evolução humana. As antigas civilizações têm suas próprias referências históricas acerca das plantas medicinais e, muito antes de aparecer qualquer forma de escrita, o homem já utilizava as plantas sejam elas como alimento ou como remédio. Nas suas experiências com ervas, tiveram sucessos e fracassos, sendo que, muitas vezes, estas curavam e em outras matavam ou produziam efeitos colaterais severos (DORTA, 1998).

Eram, e até hoje ainda são, utilizadas pela população como forma alternativa ou complementar aos medicamentos sintéticos. As plantas medicinais têm um importante papel na saúde mundial, apesar dos grandes avanços observados na medicina moderna, nas últimas décadas, elas continuam sendo utilizadas e, estima-se que, cerca de 25% a 30% de todas as drogas avaliadas como agentes terapêuticos são derivados de produtos naturais (CALIXTO, 2005; VEIGA-JUNIOR; MELLO, 2008).

Tendo em vista o uso de plantas medicinais, a *Crescentia cujete* L., também é muito utilizada na medicina popular no Brasil e em vários outros países como, Venezuela, Guianas (BERMÚDEZ; VELÁZQUEZ, 2002) e Trinidad, Tobago, principalmente para combater a hipertensão, diabetes, problemas urinários (LANS, 2006), tosses e anemias (GUARIM NETO, 2006); além de apresentar propriedade abortiva e antimicrobiana e (LORENZI; MATOS, 2008). Pode ser encontrada no Nordeste do Brasil, principalmente na

Caatinga, onde o fruto é usado para a confecção de utensílios domésticos (LORENZI; MATOS, 2008). É utilizada em todo o mundo como uma fonte de medicamentos como laxante, diurético e febrífugo, para feridas limpas, e para o tratamento de dores de cabeça. Os extratos da planta têm sido encontrados, sendo ativo contra bactérias Gram-positivas, mas não significativamente contra bactérias Gram negativas foram relatados (MURCH; SAXENA; ROMERO; LIU, 2004).

A casca é usada para diarreia e a decocção usada para limpar feridas. As folhas trituradas são usadas como cataplasma para dores de cabeça. As folhas também são usadas como diurético e para tratar hematomas e tumores. A Decocção da Fruta é usada para tratar desaranjo intestinal, dores de estômago, frio, bronquite, tosse, asma, e uretrite. As folhas são ainda utilizadas para a hipertensão (MORTON, 1968).

Em estudo feito por Santos et al. (2012a), a folha de *Crescentia cujete* L. foi citada como medicinal, sendo usada para emagrecer e para dores de coluna. Já em estudo feito por Brito e Senna-Valle (2011), o fruto foi citado pela população, para expulsar a placenta após o parto e para tratamento de anemia, ou ainda como ação hipoglicemiante (SANTOS et al., 2012b).

3.2 Origem e identificação etnobotânica

Crescentia cujete L. (figura1) é popularmente conhecida como Cuité, nativa da América Tropical e cresce espontaneamente no México, em vários países da América Central, do Sul e Índia Ocidental. (ASSIS et al., 2009). É conhecida por uma variedade de nomes locais, como por exemplo, "Tapará" ou "totuma" na Venezuela, "Jicara" em Cuba e Salvador, "cuia" no Brasil, "calabacero" na Costa Rica, e "guira" na Colômbia (SMITH; DOLLEAR, 1947).

É uma árvore da família Bignoniaceae, possui porte médio (aprox. 12 metros). É uma planta comum, encontrada em parques e jardins, pelo exotismo dos frutos, semelhantes a melancias (ASSIS et al., 2009). É descrito como uma forma de árvore globular, com fruto elipsoidal, que após a secagem torna-se tão duro como madeira. Suas folhas são simples, alternas, concentradas em grupos no ápice dos ramos, ligeiramente pilosas nas nervuras da parte abaxial, medindo cerca de 20 cm de comprimento e 6 cm de largura. Suas flores são

diclamídeas, hermafroditas, simetria zigomorfa, campanuladas de coloração verde - amarelado, grandes e solitárias, dispostas ao longo dos ramos principais apresentando caules, caracterizada por apresentar flores quiropterófilas, frutos grandes e resistentes utilizados para diversos fins como artesanal e uso medicinal (AZEVEDO et al., 2010). Emitem forte odor que serve de atração para seus polinizadores. Seu fruto é globoso, com até 25 cm de diâmetro, com epicarpo verde, flexível e, endocarpo lenhoso e resistente.

Figura 1: Árvore *Crescentia cujete*.



Fonte: Arquivos da autora.

A morfologia da flor de *C. cujete* é característica para a maior eficiência dos visitantes na transferência do pólen (ENDRESS, 1998). Embora a árvore selvagem pareça crescer em grande profusão, em todos os países supracitados, podem ser propagadas por estacas atingindo a idade de frutificação em quatro anos e de sementes em seis anos. (SMITH; DOLLEAR, 1947). A variedade em formas e frutos multicoloridos, secos e muitas vezes envernizado desta espécie, são familiares a todos, como decorações. Alguns são usados como casas de pássaros, recipientes de comidas ou conchas. A polpa, quando verde, é corrosiva e usada para o tratamento de doenças

respiratórias, e quando madura, é abortiva (SOUZA; LORENZI, 2005). Como muitas outras espécies de plantas usadas em medicina tradicional, *C. kujete* também tem atraído um interesse crescente como fonte de novos compostos biologicamente ativos e, o que poderia fornecer possíveis vantagens no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos (KANEKO et al., 1998).

Para isso, o crescimento de plantas para a produção de medicamento a partir de extratos de alta qualidade requer que as plantas sejam cultivadas em um meio ambiente com consistente luz, nutrição e temperatura assim como no isolamento de abiótico e contaminante biótico (MURCH et al., 2001; SAXENA, 2001). Até o momento, não houve relatos de crescimento de *C. kujete* num ambiente estéril, controlado para a produção de tecidos de alta qualidade para análises bioquímicas e produção de medicamentos.

3.3 Fitoquímica

Em 2008, a Colômbia publica plantas medicinais para fins terapêuticos aprovados pelo Instituto Nacional de Vigilância de medicamentos e alimentos (INVIMA), onde é permitido extrair polpa de frutas frescas da *Crescentia kujete*, para produção de xarope como adjuvante no tratamento de distúrbios respiratórios leves (INVIMA, 2008), pesquisa química na árvore Cuité, permitiu a elucidação estrutural de várias moléculas no fruto. A triagem fitoquímica preliminar no fruto, geralmente mostra a presença de alcalóides quaternários, lipofílicos e polifenóis. Também contém ácido cianídrico, ácido crescéntico, ácido clorogênico, ácido cítrico, ácido tânico e ácido tartárico. Outros estudos indicam a presença de lapachona, ácido gentísico, saponinas e 1,4-naftoquinonas (o último com atividade citotóxica), que poderiam ser considerados como recursos potenciais para o tratamento do câncer (KANEKO et al., HELTZEI et al., 1997).

As sementes contêm 20% de óleo, dos quais cerca de 52% são de ácido oleico, ácido linoleico é de 17%, uma outra é 16% de ácido palmítico e ácido esteárico é de 10,6%; outros constituintes das sementes são açúcares, ácido crescéntico, beta-sitosterol, estigmasterol, glicosídeos iridóides como asperulosida e plumierida (KANEKO et al., 1997; HELTZEI; LESLIE, 1993). As

folhas revelaram a presença de fenóis e leucoantocianinas, mas a ausência de alcalóides foi observada. Os principais constituintes das folhas podem ser derivados de apigenina e quercetina (AGARWAL; POPLI, 1992). Componentes ativos medicinalmente de *C. cujete* incluem: fitoquinonas (HELTZEL et al., 1993), iridóides, glicosídeos iridóides (KANEKO et al., 1997), alquil glicosídeos e glicose p-hidroxi benzoiloxi (KANEKO et al., 1998).

Em estudos fitoquímicos realizados por Espitia- Baenea et al. (2011), os resultados da análise fitoquímica preliminar realizada na amostra de frutos de epicarpo *C. cujete* (Cuité) indicaram a presença de flavonóides, triterpenos e esteroides. Grupos de metabólitos secundários, tais como alcalóides, glicosídeos cardíacos, naftoquinonas, iridóides, antraquinonas, saponinas e taninos não foram detectados no presente estudo; estes metabolitos são comuns em outros órgãos da árvore cuité e em outras espécies de plantas que pertencem à família Bignoniaceae. Isto ajuda a explicar a atividade toxicológica um pouco baixa que pode resultar da utilização do epicarpo, em contraste com outras partes da *C. cujete*.

Estudo químico do fruto elucidou oito novos compostos constituintes, juntamente com os quatro compostos conhecidos, acanthosis D, β -D-(+) glucopyranosyl, benzoato, (R) -1-0- β -glucopiranosil-1,3-octanodiol. Também produziu quatro novos compostos 11-nor-iridóides: 6-Op-hidroxi benzoil-10-deoxyeucommiol, 6-O-benzoil-10-deoxyeucommiol, 6-O-benzoil-dihydrocatalpolgenine (uma mistura de 3 e 4) com dois iridóides conhecidos, ningpogenin e 6-Op-hydroxybenzoylaucubin (N'GUESSAN KOFFI et al., 2009). Ainda em estudos sobre o fruto foram elucidadas saponinas, flavonóides, cardenolidas, taninos, e fenol, bem como a presença de cianeto de hidrogênio. Os resultados também mostraram relativamente baixas concentrações médias de metais pesados, mas altas concentrações médias de manganês, ferro, zinco e cobre. Os valores de gordura, proteína, nitrogênio, fibra bruta, teor de umidade, sacarose, frutose, galactose e conteúdo energético são bastante elevados: 1,13, 8,35, 1,34, 4,28, 84,92, 59,86, 25,09, 18,24 e 88,69%, respectivamente (MAHBUB et al., 2011).

3.4 Toxicidade

As plantas tóxicas possuem substâncias que, por suas propriedades naturais, físicas, químicas ou físico-químicas, alteram o conjunto funcional-orgânico em vista de sua incompatibilidade vital, conduzindo o organismo vivo a reações biológicas diversas. O grau de toxicidade depende da dosagem e do indivíduo, embora haja substâncias tóxicas que, em dosagens mínimas, entram na composição de vários remédios (ALBUQUERQUE, 1980). Para Pinillos et al. (2003), a cultura e a desinformação da população, além da quantidade ingerida pelo acidentado são fatores que dificultam o diagnóstico e o tratamento em casos de envenenamento por plantas tóxicas.

Em um estudo de Intoxicações por Plantas em Ruminantes e Equídeos no Sertão Paraibano, um produtor informou que os frutos de *Crescentia cujete*, mostraram-se serem tóxicos para bovinos. O mesmo coletou algumas frutas para a produção de cuias, feitas com a casca do Cuité. Para isso raspou toda a polpa da fruta, deixando só a casca, e a colocou numa área onde foi consumida por um bovino. No dia seguinte pela manhã o animal mostrou-se apático, com depressão e morreu pouco tempo depois. Outro produtor relatou a ocorrência de abortos em bovinos que ingerem os frutos da planta, que são extremamente palatáveis. Na Fazenda havia vários frutos mastigados e caídos no local onde se encontrava o animal. Além disso, foi presenciado o animal comendo a fruta espontaneamente. (ASSIS et.al., 2009)

Para comprovar a toxicidade da planta, a polpa da mesma foi administrada a um caprino que pesava 8,9kg mediante sonda esofágica em uma dose única de 40mg/kg. O animal não apresentou nenhum sinal clínico de intoxicação. Outra cabra, prenhe, pesando 32,7kg de peso vivo, com aproximadamente 70 dias de gestação recebeu, diariamente, por via oral, 5g da polpa por kg de peso corporal. O animal ingeriu esta dose durante 17 dias. Após este período a dose foi aumentada para 10g/kg, a qual foi administrada durante 67 dias. O animal começou a consumir a polpa da fruta naturalmente e a mesma tinha melhor palatabilidade quando ficava madura com uma coloração escura. Após estes 84 dias, o animal pariu um cabrito morto, antes do parto, e outro vivo que nasceu debilitado e morreu antes de completar 24 horas. O experimento foi repetido com uma cabra com aproximadamente 130

dias de gestação, pesando 21kg, que ingeriu, diariamente, 20g/kg da polpa da fruta. Após 17 dias de administração da planta a cabra abortou. Os dois cabritos mortos antes do nascimento não apresentaram macroscopicamente nenhum sinal de viabilidade havia presença de líquido sero-hemorrágico nas cavidades abdominal e torácica. Na histologia não se observaram alterações significativas. O cabrito que morreu dentro de 24 horas após o parto não apresentou lesões macroscópicas ou histológicas significantes (ASSIS et al., 2009).

As cascas desses frutos são utilizadas na produção de cuias e a polpa na alimentação de bovinos e caprinos, levando à apatia, depressão e morte em até 24 horas após o consumo. Experimentalmente, o fruto é palatável para 15 caprinos e causa abortos, natimortos e nascimento de animais debilitados, porém não são observadas lesões macroscópicas ou histológicas nos fetos (ASSIS et al., 2009).

3.5 Dengue

A dengue é uma doença infecciosa aguda de curta duração podendo assumir formas graves e letais, o que vem a preocupar as autoridades sanitárias de todo o mundo, sendo considerado um grave problema de saúde pública. Dados da Organização Mundial da Saúde (2012) apontam que mais de 2,5 bilhões de pessoas (mais de 40% da população mundial), estão propensas a contrair dengue, sendo estimadas de 50 a 100 milhões de infecções a cada ano.

Segundo o boletim epidemiológico da Secretaria de Estado da Saúde (SES), a Paraíba é o quarto estado do Nordeste com maior incidência de dengue. O relatório revelou que o estado registrou mais de 6 mil notificações, que vai de janeiro a 27 de abril de 2015, acarretando um aumento superior a 111% em relação ao mesmo período no ano anterior, que foi de 2.862 casos notificados. Segundo o boletim, a Paraíba possui 107 municípios em estado de alerta e 70 em risco de epidemia (BRASIL, 2015).

É transmitida pelos culicídeos do gênero *Aedes*, especificamente pela picada do mosquito fêmea infectado. O *Aedes aegypti* é o principal vetor de

dengue no mundo, e esta distribuído pelas regiões tropicais e subtropicais (HALSTED et al., 1997). Outro vetor responsável pela transmissão da dengue é o *Aedes albopictus*, que é presente no Brasil, porém ainda não é comprovada sua participação na transmissão, ainda que na Ásia seja um importante vetor (BRASIL, 2002).

São conhecidos atualmente quatro sorotipos, antigenicamente distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. Clinicamente, as manifestações variam de uma síndrome viral, inespecífica e benigna, até um quadro grave e fatal de doença hemorrágica com choque. São fatores de risco para casos graves: a cepa do sorotipo do vírus infectante, o estado imunitário e genético do paciente, a concomitância com outras doenças e a infecção prévia por outro sorotipo viral da doença (FIGUEIREDO; FONSECA, 1966; PINHEIRO; TRAVASSOS-DA-ROSA, 1996).

A transmissão ocorre preferencialmente na zona urbana, ambiente no qual se encontram todos os fatores fundamentais para sua ocorrência: o homem, vírus, vetor e principalmente as condições políticas, econômicas e culturais que formam a estrutura que permite o estabelecimento da cadeia de transmissão (HINO et al. 2010). O mosquito *Aedes aegypti* é originário da África predominando nas florestas se alimentando de roedores e animais selvagens. Com o aumento da concentração humana a espécie tornou-se doméstica seguindo as migrações do homem. Atualmente é definido como um mosquito doméstico, antropofílico e com atividade hematofágica diurna (BRAGA; VALLE, 2007).

De 1923 a 1982, o Brasil não apresentou registro de casos de dengue em seu território. Porém, o *Aedes aegypti* havia sido re-introduzido no país desde 1976, a partir de Salvador, Bahia, e estava presente em muitos países vizinhos. Países da América Central, México, Venezuela, Colômbia, Suriname e alguns outros do Caribe já vinham apresentando a doença desde os anos 70 (PEDRO, 1923; OSANAI et al., 1983).

Um dos fatores que contribuiu para o aumento da proliferação do mosquito foi o aumento da produção de veículos automotores, visto que são criadouros preferenciais dos mosquitos vetores, por meio de um destino inadequado de pneus usados, e para a disseminação passiva destes transmissores, sob a forma de ovos ou larvas, em recipientes contendo água,

como vasos de flores, plantas aquáticas e outros (GUBLER, 1997). A deterioração de infraestrutura de saúde pública, devido à redução dos recursos financeiros e humanos em alguns países, vem fazendo com que as autoridades venham privilegiando algumas ações emergenciais de combate às epidemias da doença, com enfoque nas medidas de prevenção.

O Mosquito também é transmissor de outras doenças, como a febre amarela, Chikungunya, que tem a capacidade de emergir, reemergir e propagar-se rapidamente em novas áreas, dessa forma, torna-se necessário a implantação e o aprimoramento das ações de vigilância do vírus no Brasil. Segundo o Ministério da Saúde, até o dia 4 de outubro de 2014, registrou 211 casos de Febre Chikungunya no Brasil, sendo 74 confirmados por critério laboratorial e 137 por critério clínico-epidemiológico (BRASIL, 2014).

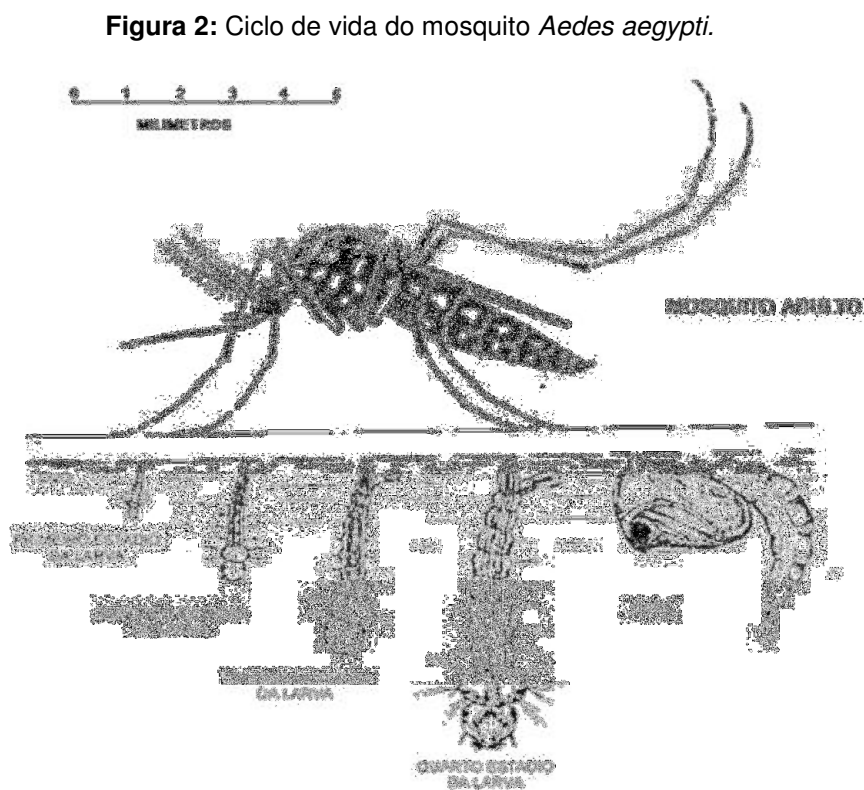
Sua etiologia e seu mecanismo de transmissão já são bem conhecidos, tendo um aspecto clínico muito amplo, variando de formas assintomáticas ou oligosintomáticas até formas graves e letais, porém as causas mais graves ainda não estão plenamente elucidadas, existindo algumas teorias relacionadas à maior virulência da cepa de vírus infectantes, como diferentes sorotipos do agente etiológico, e fatores individuais do hospedeiro.

Normalmente, a infecção do vetor com o vírus ocorre através da ingestão de sangue contendo partículas virais. E para este se infectar precisa ingerir um número elevado destas partículas e iniciar o período de incubação extrínseco (OLIVEIRA, 2005). Estando o vírus no interior do vetor, este encontrará algumas barreiras à infecção. A primeira a ser enfrentada é o intestino médio. O vírus atravessa o lúmen do intestino médio e tem de alcançar algumas partes do corpo do inseto, antes que o ambiente hostil do lúmen o inative. Assim, superada esta barreira, o vírus se multiplica e se replica também em diversos órgãos. Este período extrínseco de incubação dura em torno de 8 a 10 dias. O vírus, portanto, infecta, finalmente, as glândulas salivares e é eliminado através da saliva, sendo transmitido ao hospedeiro vertebrado susceptível durante novo repasto sanguíneo. E é esta competência vetorial que o torna apto a ser um vetor efetivo do patógeno durante toda a sua vida (BOSIO et al., 2000; MELLOR, 2004; ACOSTA-BAS; GÓMEZ-CORDERO, 2005).

Apesar de muito pesquisada, ainda não está disponível uma vacina preventiva eficaz. Visto que, não se pode contar ainda com uma terapêutica etiológica e uma quimioprofilaxia efetiva. No momento, o único elo vulnerável na cadeia de transmissão do dengue a uma medida preventiva é o vetor (TAUIL, 2002).

3.6 *Aedes aegypti* e seus estágios de vida

O mosquito *A. aegypti* apresenta desenvolvimento por metamorfose completa (holometabolia) e o seu ciclo de vida é composto por quatro fases: ovo, larva, pupa e indivíduo adulto (dimorfismo sexual). O ovo, a larva e a pupa pertencem ao mesmo ecótopo, pois são as fases aquáticas do ciclo de vida do mosquito (Figura 2).



Fonte: <http://dengue.blogspot.com/dengue/aedes-aegypti>

3.6.1 Ovo

Os ovos do mosquito transmissor são depositados em condições adequadas, ou seja, em lugares quentes e úmidos, próximos a linha d'água, possuem alta resistência e os embriões que estão dentro dos ovos levam de 2 a 3 dias para se desenvolverem e eclodirem, se as condições de umidade forem adequadas. Morfologicamente, os ovos de *A. aegypti* medem cerca de 1 mm de comprimento, são elípticos, alongados e fusiformes. No momento da postura são brancos, no entanto, adquirem coloração enegrecida e tonalidade brilhante após algumas horas (FUNASA, 2001).

Os embriões podem morrer se, neste período, os ovos secarem, mas, se durante um determinado período for lhes assegurado um perfeito desenvolvimento, os ovos do mosquito se tornam resistente à dissecação e, assim, poderão sobreviver por períodos que vão de vários meses a um ano. Isso representa uma grande barreira para a eliminação do mosquito (COSTA, 2001).

A oviposição é realizada nos mais diferentes substratos, desde as paredes ásperas, umedecidas e escurecidas dos recipientes, em condições naturais, como também pode ser realizada diretamente na água, dependendo do tipo de recipiente, como o vidro, por exemplo, apesar de não ser comum (FORATTINI, 2002). O número de postura está diretamente relacionado com a quantidade de sangue ingerido, onde cerca de 3,5mg é quantia suficiente para considerar o repasto como completo e ideal para o desenvolvimento ovariano. Sob esse aspecto, uma fêmea produz cerca de 120 ovos por postura. Estando completamente amadurecido, o ovo resiste às situações adversas como dessecação, baixa de temperatura, insolação, proporcionando a diapausa dentro do ovo. Assim, este resiste meses ou anos no ambiente, só eclodindo ao contanto com a água (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

3.6.2 Larva

As larvas, morfologicamente, são alongadas, vermiformes, esbranquiçadas. O corpo é formado por cabeça, tórax e abdome. A cabeça

possui um par de antenas, olhos compostos e alguns ocelos e aparelho bucal mastigador-raspador. O tórax é globoso, mais largo que a cabeça com segmentos fundidos e revestidos por cerdas. No oitavo e último segmento localiza-se o sifão respiratório (curto, grosso e escuro) (LOZOVEI, 2001). Alimentam-se de partículas orgânicas presentes na água, alguns tipos de algas (AHMAD et al., 2001) e a filtração é a forma mais comum de alimentação (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994).

Seu ciclo de vida compreende 4 estágios ou instares (L1-4). O primeiro instar (L1) rompe o ovo através de um dente quitinoso, existente apenas nessa fase larval. A durabilidade dessa fase depende de fatores, tais como temperatura da água, densidade populacional no criadouro e disponibilidade de alimento. O quarto instar (L4), estando na sua fase final de desenvolvimento, cessa a alimentação, em virtude da sua metamorfose ao próximo estágio de vida, a pupa. O seu completo desenvolvimento leva em torno de 8 a 10 dias e é influenciado pela temperatura, luminosidade, salinidade, poluentes orgânicos e inorgânicos, entre outros (CONSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, 1994; FORATTINI, 2002).

3.6.3 Pupa

A fase de transformação da larva em mosquito adulto corresponde à fase de pupa. Neste estágio não ocorre alimentação, e possui duração de dois a três dias (FUNASA, 2001). Este é o estágio de vida que representa a transição do indivíduo do meio aquático para o terrestre (FORATTINI, 2002).

3.6.4 Adulto

O estágio adulto do vetor representa a fase reprodutiva do inseto. As fêmeas se alimentam de sangue com maior frequência, sendo o repasto essencial para fornecer proteínas ao desenvolvimento dos ovos (FUNASA, 2001). Na natureza o *A. aegypti* dura de 30 a 35 dias (FUNASA, 2001).

O mosquito *Aedes aegypti* mede menos de um centímetro, possui uma aparência inofensiva, apresenta cor preta com listras brancas no corpo e nas pernas. Sua picada não dói e nem coça. O *Aedes aegypti* adulto vive em média

45 dias, costuma picar nas primeiras horas da manhã e nas últimas da tarde. Estudos da FIOCRUZ comprovaram que a fêmea voa até mil metros de distancia de seus ovos (BRASIL, 2011b).

A fêmea, ao ingerir o sangue do hospedeiro infectado, ela ingeri junto, o micro-organismo que produz a doença. Além disso, as fêmeas realizam a hematofagia, pois é pela alimentação sanguínea que o inseto obtém os aminoácidos que serão utilizados na maturação dos ovos (CÔNSOLI; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA 1998, FORATTINI 2002, KLOWDEN; BRIEGEL 1994).

Em condições ambientais favoráveis, após a eclosão do ovo, o desenvolvimento do mosquito até a forma adulta pode levar um período de 10 dias. Por isso, a eliminação de criadouros deve ser realizada pelo menos uma vez por semana: assim, o ciclo de vida do mosquito será interrompido (OSWALDO CRUZ, 2015).

Costa (2001), afirma que, 24 horas depois de emergir, o mosquito pode acasalar, tanto a fêmea quanto o macho. O período de transmissão da dengue ocorre em dois ciclos: primeiro o ciclo intrínseco no homem, e o extrínseco no vetor. No homem este período começa um dia antes do aparecimento dos primeiros sintomas e vai até o sexto dia da doença. Este é o período de viremia, ou seja, o vírus está presente no sangue e no mosquito, e, depois de infectado, transmitirá para o homem no período de 6 a 8 semanas.

Segundo Martins e Castiñeiras (2002), o *Aedes aegypti* prolifera-se dentro ou nas proximidades das casas, apartamentos, hotéis, ou em qualquer local com água limpa. Apesar disso, alguns estudos apontam focos do mosquito em água suja também.

Estudo feito por Mata et al. 2005:

Em um terreno baldio, colheu-se um vasilhame de plástico, que tinha no seu interior centenas de ovos *Aedes aegypti* com água turva e com odor fétido e um aspecto poluído. Nessa coleção de água encontram-se centenas de larvas, em todos os estágios. No laboratório, os ovos foram transferidos para tubos de polietileno, com água proveniente do campo e igual procedimento com água do sistema de abastecimento. Em ambos os casos houve desenvolvimento completo do *Aedes aegypti*.

Levando a crer que além de uma adaptação ao ambiente urbano, o mosquito da dengue pode estar se adaptando a novos ambientes, que antes não eram favoráveis à sua proliferação. Isto aumenta cada vez mais o risco de epidemias de dengue em locais que antes eram considerados como zonas livres de dengue. (SILVA; MARIANO; SCOPEL, 2008).

3.7 Atividade larvívora das plantas

Os métodos de combate à disseminação da Dengue no Brasil tiveram início após a epidemia ocorrida no Rio de Janeiro em 1986. As ações foram organizadas pelo Ministério da Saúde, pelas Secretarias Estaduais de Saúde e por municípios de regiões acometidas pela doença. No ano de 1997, teve início o Plano Diretor de Erradicação do *A. aegypti* no Brasil (PEAa) seguido pelo Plano de Intensificação das Ações de Controle a Dengue (PIACD) desenvolvido pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a). O programa foi efetivo ao propor a necessidade de atuação multissetorial e prever um modelo descentralizado de combate à doença, com a participação das três esferas de governo, Federal, Estadual e Municipal (BRASIL, 2011a).

Os programas de controle do *A. aegypti* possuem três formas de utilização do controle químico, a aplicação de inseticida diretamente nos depósitos (tratamento focal com Temephos) contendo as formas imaturas do vetor; a borrifação de inseticida de ação residual (tratamento perifocal com Cipermetrina) nos depósitos a fim de atingir a forma adulta do vetor, e a aplicação espacial de inseticida a ultra baixo volume (UBV), indicado para situações restritas de epidemias, promovendo a rápida redução do vetor adulto (FUNASA, 2001).

A partir da década de 70, várias substâncias foram utilizadas como inseticida na tentativa de controlar esse vetor, tais como o arsênico, o mercúrio, o Enxofre, os organoclorados e organofosforados, e ainda o piretróide, substância mais usada pelos órgãos de saúde pública para combate aos vetores de doenças. Porém, com o uso indiscriminado desses agentes, muitos culicídeos, incluindo o *Aedes aegypti*, passaram a desenvolver resistência

frente a seus compostos, fenômeno relatado em alguns países, como Cuba, Venezuela e Brasil (BRAGA; VALLE; 2007; PINTO; FERNÁNDEZ, 2009).

O surgimento de populações desses mosquitos resistentes revela a necessidade de mudanças nas ações de controle e manejo destes produtos e, nesse contexto, diversas espécies de plantas com potencial inseticida, poderiam vir a contribuir de maneira significativa para o controle do *A. aegypti*, conforme ressaltado por Garcez et al. (2013). Contudo, não basta apresentar toxicidade sobre o *A. aegypti*, tais inseticidas deverão apresentar baixa toxicidade para os mamíferos, serem seletivos, além de biodegradáveis, reduzindo, dessa forma, o impacto sobre a biodiversidade.

Uma alternativa de controle ao mosquito que está sendo muito investigada nos últimos anos, além de inseticidas biológicos e reguladores de crescimento, é o uso de compostos semi-químicos provenientes de extratos naturais e de óleos essenciais de plantas (TRUMBLE, 2002). Estes compostos, uma vez extraídos e identificados por tecnologias apropriadas (LOGAN; BIRKETT, 2007), são testados em condições laboratoriais em formas adultas e larvais dos mosquitos transmissores de doenças, nomeadamente *A. aegypti*, e os resultados encontrados são verdadeiras “armas” com propriedades antimicrobianas (fungicidas, bactericidas e antileishmanial), larvicidas, atuando também como atrativos ou repelentes destes insetos (ANSARI; MITTAL; RAZDAN; SREEHARI, 2005; KAMARAJ et al., 2008; COSTA et al., 2009).

O uso de plantas medicinais, para o combate ao vetor, é uma alternativa bastante estudada na última década, devido principalmente, ao seu menor impacto à saúde humana e ao meio ambiente, além de representar um método de fácil obtenção (ROEL, 2001). No entanto, com o surgimento dos inseticidas organossintéticos que se mostravam mais eficientes e baratos, os compostos de origem vegetal praticamente deixaram de ser utilizados (VENDRAMIM; CASTIGLIONI, 2000). Sabe-se que as plantas, como organismos que co-evoluíram com insetos e outros microrganismos, são fontes naturais de substâncias inseticidas e estas por sua vez, são produzidas pelo vegetal em resposta a um ataque patogênico (SIMAS et al., 2004).

Os óleos essenciais são misturas complexas de compostos orgânicos voláteis, como terpenos e fenilpropanóides produzidos através do metabolismo

secundário das plantas (GUENTHER, 1972; SIMÕES; SPITZER 1999, BAKKALI et al., 2008). Apresentam-se na forma líquida, são altamente voláteis, solúveis em solventes orgânicos, geralmente de coloração amarelada ou incolor e de sabor ácido e picante. São produzidos nas raízes, caules, folhas, flores, frutos e sementes de diversas plantas. Podem ser extraídos por diferentes métodos, tais como: enfleurage, arraste por vapor d'água, extração com solventes voláteis, prensagem a frio e CO₂ supercrítico (SIMÕES; SPITZER 1999).

Na literatura há registros de diversos óleos de origem vegetal que apresentam atividade inseticida sobre o *A. aegypti*, como por exemplo, os óleos essenciais de *Ageratum conyzoides* L. (mentrasto), *Cymbopogon citratus* Stapf (capim-limão), *Ocimum gratissimum* L. (alfavaca), *O. basilicum purpurascens* Benth (manjerição roxo), *O. tenuiflorum* L. (manjerição 22 pequeno), *Cymbopogon winterianus* Jowitt (citronela), *Tagetes minuta* L. (cravo-de-defunto), *Vanillosmopsis arborea* Baker (candeeiro) e *Citrus limon* L. (limão) (FURTADO et al., 2005). Destaca-se ainda os óleos de *Anacardium humile* (cajuí) (PORTO et al., 2008), *Lippia sidoides* e *Lippia sidoides* Chamisso (alecrim pimenta), *Syzygium aromaticum* (cravo-da-índia) e *Hyptis martiusii* (cidreira-do-mato) (COSTA et al., 2005).

Tendo em vista a grande diversidade de vegetais existentes no Brasil, de um total estimado entre 350 e 550 mil espécies (SANDES; BLASI, 2000), estudos a partir de extratos vegetais surgem com a expectativa de se encontrarem substâncias com propriedades inseticidas e simultaneamente seletivas para serem usadas em futuras formulações de um produto comercial. Diversos estudos comprovam a atividade de extratos vegetais contra diferentes espécies de mosquitos (DAHARAM SHAKTU; MENON 1983, CONSOLI et al., 1989, GUIMARÃES et al., 2001) incluindo *A. aegypti* (ANGERILLI, 1980, SILVA et al., 2004).

4. METODOLOGIA

4.1 Coleta da planta

As amostras da planta *Crescentia cujete* foram coletadas no município de Cuité-PB, situado na região centro-norte do Estado da Paraíba, Meso-Região Agreste Paraibano e Micro-Região Curimataú Ocidental, com área de 741,840km², e população de 19.978 habitantes (IBGE, 2010). O Local exato da coleta foi na Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, campus de Cuité-PB. A exsicata foi depositada no herbário da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, campus de Cuité-PB.

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Bioensaio e Laboratório de Cromatografia, ambos do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal do Pernambuco (UFPE).

4.2 Extração

O processo de extração dos compostos presentes nas folhas, casca (retirada do caule) e fruto (estágio intermediário de maturação) do Cuité, respectivamente, foi realizado empregando-se o método de hidrodestilação, utilizando-se aparelho de Clevenger adaptado. Neste método, o material foi previamente pesado, buscando uma massa média de 500 g, triturado com 500ml de água destilada, por aproximadamente 2 minutos. A seguir, a amostra foi transferida a um balão volumétrico de 5L e adicionada água destilada até perfazer um volume de, aproximadamente, 2,5L. O balão foi colocado numa manta de aquecimento e conectado a uma vidraria de Clevenger modificada e um condensador. A manta foi aquecida até atingir a temperatura de 160-170 °C. A manta foi então coberta com papel alumínio para facilitar a manutenção da temperatura. Cada processo de hidrodestilação foi acompanhado por um período máximo de 3 horas, coletando-se o óleo em seguida e tratando-o com sulfato de sódio anidro para remoção da água remanescente. Ao final, os óleos essenciais foram então coletados com uma pipeta e armazenados em

ependorf protegidos da luz com papel alumínio e colocados rapidamente no freezer à temperatura aproximada de $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Em seguida, o extrato aquoso foi retirado do balão volumétrico e acondicionado em um frasco de vidro na geladeira a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.3 Bioensaio larvicida

Para proceder aos testes larvicidas do extrato e hidrolato obtidos a partir da extração, preparou-se soluções das amostras em 10%, 50% e 100%, respectivamente, fazendo uso de água destilada como solvente.

Vinte larvas no quarto estágio final (L4) foram introduzidas em 20mL de cada solução em copos de poliestireno, descartáveis, com capacidade para 50mL. Posteriormente, as larvas foram mantidas e examinadas por 24 e 48 horas nas soluções. Por fim, contou-se o número de larvas mortas e vivas nesses intervalos de tempo. Um controle contendo apenas água destilada foi realizado.

Considerou-se que as larvas estavam mortas quando estas não responderam a estímulos ou quando não mantiveram a oscilação de descida e subida até a superfície da solução.

4.4 Análise química do óleo

A composição química das amostras de óleo obtidas das extrações foi elucidada por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC/EM), em um sistema quadrupolo Agilent 5975C Series CG-EM (Agilent Technologies, Palo Alto, EUA), equipado com uma coluna apolar DB-5 (Agilent J&W; 60 m x 0.25 mm d.i., 0.25 μm espessura da película). Os experimentos foram realizados no laboratório de cromatografia do Departamento de Química Fundamental (DQF) da UFPE.

Inicialmente, foi injetado 1 μL em split (1:20) da amostra de óleo extraído da planta, com concentração na faixa de 1000 a 2000 ppm. Posteriormente, injetou-se 1 μL em split (1:20) da mistura de padrões de hidrocarbonetos: C9-C34. E finalmente, injetou-se a mistura de uma amostra do óleo extraído e a

mistura de padrões de hidrocarbonetos, 1µL (0.2µL de alcanos e 0.8µL de óleo) em splitless. A temperatura do CG-EM foi mantida em 60 °C por 3 min, depois foi aumentada de 2.5 °C min⁻¹ até 240 °C sendo então mantida por 10 min. Manteve-se o fluxo de hélio à pressão constante de 100 kPa. A interface do EM foi definida em 200 °C e os espectros de massa registrados em 70eV (em modo EI) com uma velocidade de escaneamento de 0.5 scan-s de *m/z* 20-350.

A partir da análise dos tempos de retenção dos compostos nas amostras de óleo extraído, dos padrões de hidrocarboneto e a combinação do óleo com a mistura de padrões, foi calculado o índice de retenção para cada componente do óleo, segundo a equação de Kratz (ADAMS, 2009).

$$I.R. = 100 \cdot i \cdot \frac{(tr_x - tr_hA)}{(tr_hD - tr_hA)} + 100 \cdot N$$

Onde:

IR: Índice de Retenção de Kratz.

i: Diferença do número de carbonos do hidrocarboneto que elui depois da amostra com o hidrocarboneto que elui antes.

tr_x: Tempo de Retenção do composto

tr_{hA}: Tempo de Retenção do hidrocarboneto que elui antes da amostra.

tr_{hD}: Tempo de Retenção do hidrocarboneto que elui depois da amostra.

N: Número de carbonos do hidrocarboneto que elui antes da amostra.

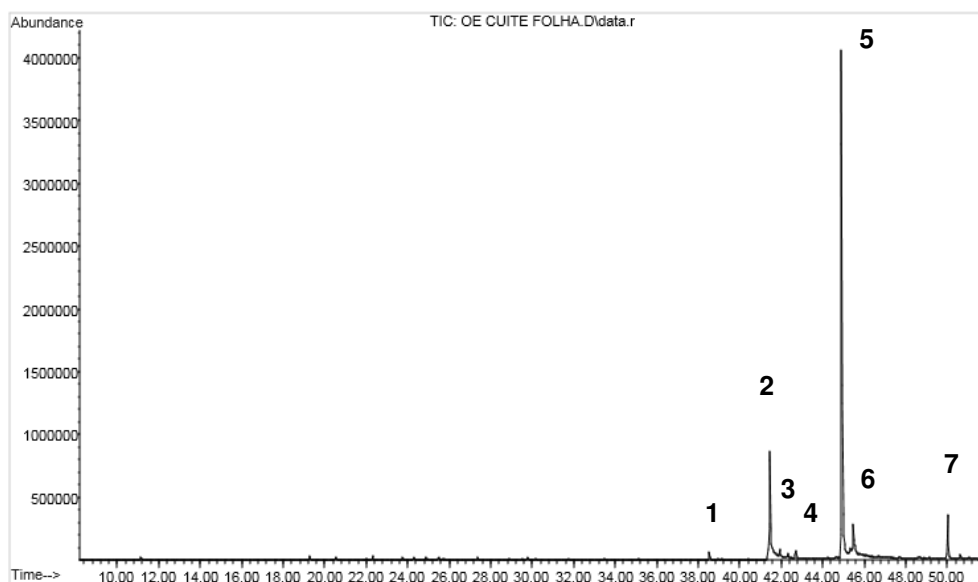
Os índices de retenção e os espectros de massa de cada um dos compostos foram comparados com os da biblioteca (GC/EM) e com os descritos por Adams (2009), identificando-se assim os principais componentes presentes nas amostras de óleo extraído, de cada um dos componentes da planta estudados, respectivamente.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise química do óleo extraído

As análises realizadas com amostra do óleo extraído da folha de *Crescentia cujete*, através da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa, apresentou alguns compostos, dos quais totalizou 79,57% da composição total da referida amostra, representados na Figura 3.

Figura 3. Cromatograma do óleo das folhas, obtido por CG-EM.



Os compostos identificados na figura 3 estão listados na Tabela 1 de acordo com a ordem de eluição, bem como seus respectivos tempos e índices de retenção e a percentagem que cada composto representa da massa total da amostra.

Tabela 1. Identificação dos constituintes presente no óleo da folha do cuité.

Nº	Composto ^a	Índices de retenção		Área (% do total de óleo)
		Calculado ^b	Literatura	
1	6,10,14-trimethyl-2-Pentadecanone	1846	1846 ^c	0,71
2	Hexadecanoic acid	1967	1970 ^d	13,79
3	CNI	1984	-	0,68
4	Manool oxide<13-epi->	2017	2010 ^e	0,78
5	Phytol	2114	2112 ^f	54,54
6	9,12,15-Octadecatrienoic acid, (Z,Z,Z)	2140	2143 ^g	4,05
7	4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide	2350	2364 ^h	5,02

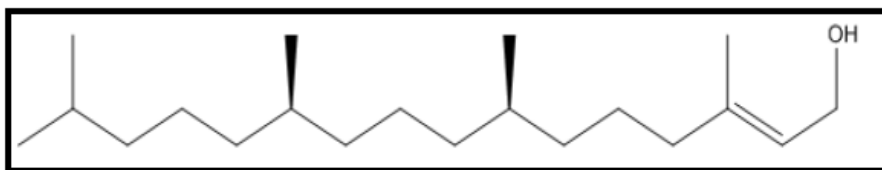
Constituintes listados em ordem de eluição numa coluna apolar DB-5; ^b Índices de retenção calculados através dos tempos de retenção em relação aos da série de n-alcenos (C₈-C₃₀), em uma coluna DB-5; ^c Referência: Yayli, 2005; ^d Referência: Silva, 1999. ^e Referência: Adams, 2009; ^f Referência: Tellez, 2002; ^g Referência: Asuming, 2005. ^h Referência: Andriamaharavo, 2014.

Os principais constituintes foram o fitol (54,54%) e o ácido hexadecanóico (13,79%).

O fitol, (3,7,11,15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol), é um diterpeno pertencente ao grupo dos alcoóis acíclicos insaturados de cadeia longa (C₂₀H₄₀O) e ramificada (McGINTY; LETIZIA; API, 2010). É um constituinte da molécula da clorofila, e uma vez que todos os organismos fotossintéticos possuem clorofila, o fitol (Figura 4) esta presente abundantemente na Natureza (BRINK, WANDERS, 2006).

No estudo de Leite (2010) foi visto que o fitol, um ativador de NADPH oxidase, o qual promoveu efeitos anti-inflamatórios e antinociceptivos. Também demonstra efeitos sedativos e ansiolíticos através da interação com o receptor de GABAA, e tem sido explorado como um agente anti-Schistosoma (MORAES et al., 2014), o que abre portas para futuros estudos com as folhas da *Crescentia cujete*, visto que o seu principal constituinte foi o fitol.

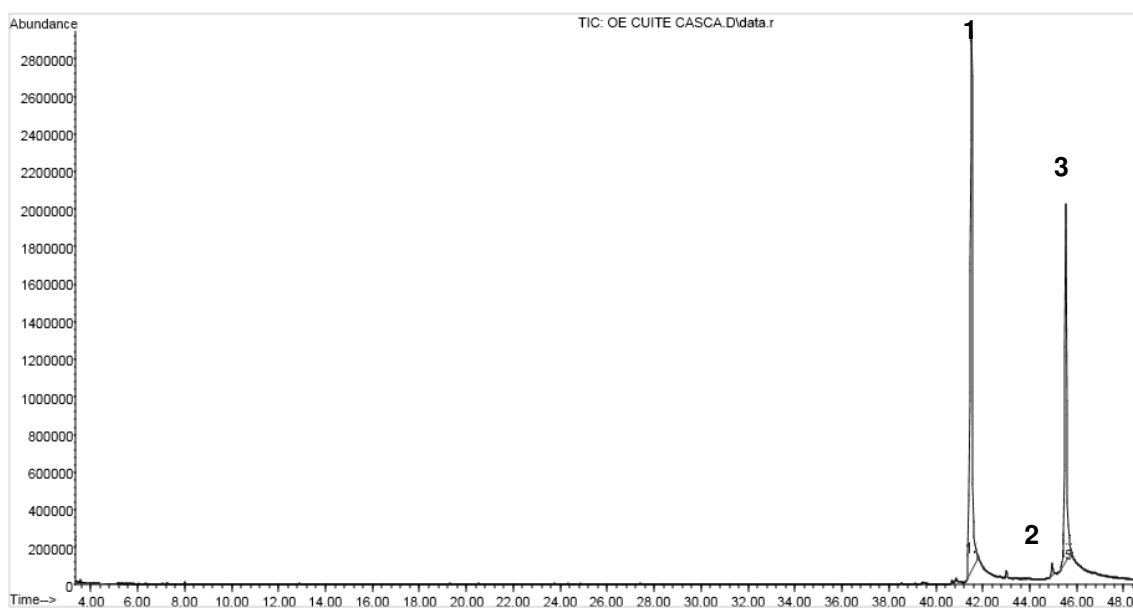
Figura 4: Estrutura química fitol. Fonte: Santos, 2011



Fonte: Santos, 2011

A Análise cromatográfica realizada com amostra de óleo extraído da casca do caule da *Crescentia cujete*, revelou a presença de ácido hexadecanóico (57,59%), ácido 9-Octadecenóico (Z) (33,54%) e fitol (1,10%), totalizando 99,23% da amostra em massa do óleo fixo. Conforme mostrado na Figura 5.

Figura 5. Cromatograma do óleo da casca, obtido por CG-EM.



Os compostos identificados na figura 5 estão listados na Tabela 2 de acordo com a ordem de eluição, bem como seus respectivos tempos e índices de retenção e a percentagem que cada composto representa da massa total do óleo.

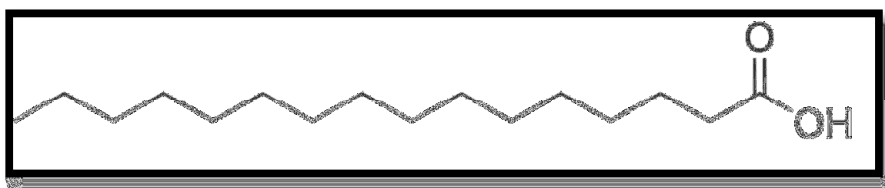
Tabela 2. Identificação dos constituintes presente no óleo da casca do cuité.

Nº	Composto ^a	Índices de retenção		Área (% do total de óleo)
		Calculado ^b	Literatura	
1	Hexadecanoic acid	1968	1970 ^c	57,59
2	Phytol	2115	2112 ^d	1,10
3	9-Octadecenoic acid (Z)	2143	2140 ^e	33,54

^a Constituintes listados em ordem de eluição numa coluna apolar DB-5; ^b Índices de retenção calculados através dos tempos de retenção em relação aos da série de n-alcenos (C₈-C₃₀), em uma coluna DB-5; ^c Referência: Silva, 1999.; ^d Referência: Tellez, 2002; ^e Referência: Asuming, 2005.

O ácido hexadecanóico, C₁₆H₃₂O₂, (figura 6), conhecido comercialmente por ácido palmítico, é um ácido graxo comum encontrado em animais e plantas. É o maior constituinte do óleo da casca do cuité, atingindo concentrações de 57% a 59%.

Em estudos com a *Jacaranda caroba* (Caroba do campo) (OLIVEIRA, 2013) e *Tynanthus micranthus* (REICHERT et al., 2014) também foram encontrados percentuais de ácido hexadecanóico na análise fitoquímica, mostrando a prevalência desse ácido nas espécies da família Bignoniaceae.

Figura 6: Estrutura química do ácido hexadecanoico.

Fonte: Google imagens, [2014?]

O ensaio de hidrodestilação realizado com o fruto da planta não apresentou óleo como produto.

5.2 Bioensaio larvicida

Os testes de bioensaio contra as larvas do *Aedes aegypti* não apresentaram resultados positivos, visto que o extrato aquoso e hidrolato das amostras do cuité não foram capazes de matar as larvas no estágio final (L4), por nenhum dos seus constituintes (casca, folha e fruto) em estudo e concentrações testadas. O que corrobora com o estudo de Espitia-Baena, et al. (2011), no qual por investigação da atividade larvicida dos constituintes químicos presentes no epicarpo de *C. cujete* contra larvas dos *Aedes aegypti* L., observou-se que não foram produzidos efeitos tóxicos em larvas de *Aedes aegypti* em estágio III.

Os resultados obtidos no bioensaio do nosso estudo não foi o esperado, já que o fruto de *Crescentia cujete* é conhecido por ter características de toxicidade e poderia ser uma alternativa ao combate as larvas e segundo Rahmatullah et al. (2010), é notável nas espécies da família Bignoniaceae também apresentarem atividade larvicida. Tal fato pode ser devido a um impedimento, seja pela diminuição ou pela anulação desse efeito causado por interações entre os seus compostos.

6. CONCLUSÃO

Neste estudo os testes larvicidas realizados com o extrato e hidrolato dos constituintes do cuité elucidaram que os constituintes dessas amostras não foram capazes de reduzir significativamente as larvas de *Aedes aegypti* em nenhuma das concentrações testadas. Tendo em vista que existe um aumento de populações resistentes de *A. aegypti* a inseticidas, se faz necessário no controle de mosquitos encontrarem candidatos que substituam os pesticidas químicos por outros produtos que tenham efetividade inseticida comprovada e também que sejam ambientalmente seguros.

Na Análise cromatográfica feita com o óleo da folha, os principais constituintes foram o fitol (54,54%) e o ácido hexadecanóico (13,79%), que provavelmente são os responsáveis pelas atividades biológicas apresentadas pela folha. Na casca, foram elucidados sete compostos majoritários, dos quais, o ácido hexadecanóico (57,59%) e ácido 9-Octadecenóico (Z) (33,54%). A extração realizada com amostras do fruto não apresentou óleo como produto.

Estudos posteriores atribuídos à composição química do óleo dos constituintes de *Crescentia cujete* serão altamente necessários para aprofundar os estudos em suas atividades biológicas. Sugere-se uma nova investigação da ação larvicida do fruto em diferentes estágios de maturação, visto que a concentração de compostos bioativos e a toxicidade apresentada no fruto devem se apresentar de forma distinta, o que pode resultar em uma ação larvicida efetiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA-BAS, C.; GÓMEZ-CORDERO, I. Biología y métodos diagnosticos del dengue. **Revista Biomédica** vol. 16, n 2, p. 113 – 117, 2005.

ADAMS, R.P. Identification of essential oil omponents by Gas Chromatography Quadupole 988 Mass Spectroscopy. Allured Publishing Corporation. Carol Stream, Illinois, p. 804, 2009.

AGARWAL, K. POPLI SP. Os Constituintes de Crescentia cujete folhas. **Fitoterapia**. vol.63, n. 5, p. 476,1992.
ALBUQUERQUE, J. M. Plantas tóxicas no Jardim e no Campo. **Faculdade de Ciências da administração do Pernambuco**. Belém. p.120,1980.

ANDRIAMAHARAVO, N.R., Retention Data. NIST Mass Spectrometry Data Center., NIST Mass Spectrometry Data Center, 2014.

ANGERILLI, N.P.D. Influences of extracts of fresh water vegetation on the survival and oviposition by *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). **Revista Espanola de Entomologia** vol.112, p.1249-1252, 1980.

ANSARI, M. A.; MITTAL, P. K.; RAZDAN, R. K.; SREEHARI, U. **Larvicidal and mosquito repellent activities of**. 2005.

ASSIS, T. S.; MEDEIROS, R. M. T.; ARAUJO, J. A. S.; DANTAS, A. F. M. e RIET-CORREA, F. Intoxicações por plantas em ruminantes e equídeos no Sertão Paraibano. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, vol. 29, n. 11, p. 919-924, 2009.

ASUMING, W. A.; BEAUCHAMP, P. S.; DESCALZO, J. T.; DEV, B. C.; DEV, V.; FROST, S.; MA, C.W. Essential oil composition of four *Lomatium* Raf. species and their chemotaxonomy, **Biochemical Systematics and Ecology** Vol. 33, n. 1, p. 17-26, 2005.

AZEVEDO, C. F.; BRUNO, R. L. A.; GONÇALVES, E. P. ;QUIRINO, Z. G. M. Germinação de sementes de cabaça em diferentes substratos e temperaturas. **Revista Brasileira de Ciências Agrárias**, vol.5, n.3, p.354 -357, 2010.

BASS, J. **Journal of Latin American Geography**, vol. 3, n. 67.2004

BAKKALI, F., S. AVERBECK, D. AVERBECK & M. IDAOMAR. BIOLOGICAL effects of essential oils – A review. *Food Chem. Toxicol.* Vol. 46, p.446-475. 2008.

BERMÚDEZ, A.; VELÁZQUEZ, D. Etnobotánica médica de una comunidad campesina del estado Trujillo, Venezuela: un estudio preliminar usando técnicas cuantitativas. **Revista de la Facultad de Farmácia**, v.44, n.1, p.2-6, 2002.

BOSIO, C. F.; FULTON, R. E.; SALASEK, M. L.; BEATY, B. J. ; BLACK IV, W. C. Quantitative trait loci that control vector competence for dengue-2 virus in the mosquito *Aedes aegypti*. **Genetics** vol 156, p.687-698. 2000.

BRAGA I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 16, n. 4, p: 279-293,2007.

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. A incidência de dengue. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. Brasília, 2010. Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/gve_7ed_webatual.pdf> Acesso em: 20 abr. 2014.

BRASIL – MINISTERIO DA SAUDE. Programa Nacional de Controle da Dengue. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude>> Acesso em: 10 abr. 2011a

BRASIL - MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde atualiza situação do vírus Chikungunya. Guia de vigilância epidemiológica. 2014. Disponível em<
http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=15000&catid=11&Itemid=1030> Acesso em 18 de março de 2015.

BRASIL - Ministério da Saúde. Disponível em<
http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=23620&janela=1> Acesso: 21 de abril de 2011b.

BRASIL -Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento / Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. – Brasília: Fundação Nacional de Saúde, 2002.

BRASIL- Ministério da Saúde. PB tem 28 cidades com epidemia de dengue. Disponível em < <http://g1.globo.com/pb/paraiba/noticia/2015/05/pb-tem-30-cidades-com-epidemia-de-dengue-segundo-ministerio-da-saude.html>> Acesso 22 de maio de 2015.

BRINK, D. M. V.; WANDERS, R.J.A. Phytanic acid: production from phytol, its breakdown and role in human disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, p. 1752- 1765, 2006.

BRITO, M.R ; SENNA-VALLE, L. Plantas medicinais utilizadas na comunidade caiçara daPraia do Sono, Paraty, Rio de Janeiro, Brasil. **Acta Botanica Brasilica** . vol 25, n 2, p. 363-372, 2011.

CALIXTO, J. B. Twenty-fi ve years of research on medicinal plants in Latin America: a personal review. *J. Ethnofarmacologia* Vol. 100, n. 22, 2005.
CLEMENTS N. A. The biology of mosquitoes. Wellinford: **Cabi Publications**,v. 2, 1999.

CONSOLI, R. A. G. B. ; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R. Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil. Editora FioCruz. Fundação Oswaldo Cruz. p.225, 1994.

CONSOLI, R.A.G.B., N.M. MENDES, J.P. PEREIRA, B.S. SANTOS ; M.A. LAMOUNIER. Influence of several plant extracts on the oviposition behaviour of *Aedes fluviatilis* (Lutz) (Diptera: Culicidae) in the laboratory. Mem Inst Oswaldo Cruz. Vol.84, p.47-51, 1989.

COSTA, E. V.; PINHEIRO, M. L. B.; SILVA, J. R. A.; MAIA, B. H. L. N. S.; DUARTE, M. C. T.; AMARAL, A. C. F.; MACHADO, G. M. C. ; LEONOR, L. L. Antimicrobial and antileishmanial activity of essential oil from the leaves of *Annona foetida* (Annonaceae). **Quimica Nova** vol.32, p. 78-81. 2009.

COSTA, J. G. M.; Rodrigues FFG, Angélico EC, Silva MR, Mota ML, Santos NKA, Cardoso ALH, Lemos TLG 2005. Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *Hyptis martiusii*, *Lippia sidoides* e *Syzigium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 4, p.304-309, 2005.

COSTA, M. A. R. **A Ocorrência do *Aedes aegypti* na Região Noroeste do Paraná: um estudo sobre a epidemia da dengue em Paranavaí – 1999, na perspectiva da Geografia Médica**. 2001. 214 p. Dissertação (Mestrado em Institucional em Geografia). Universidade Estadual Paulista - Faculdade Estadual de Educação Ciências e Letras de Paranavaí, Presidente Prudente, 2001.

DAHARAM SHAKTU N.S. ; MENON, P.K.M.. Larvicidal property of three species of genus *Agave* (Fam: Amaryllidaceae) J. **Commun. Disorders** vol.15, p.135-137, 1983.

DORTA EJ. Introdução. In: Escala Rural: especial de plantas medicinais. São Paulo: Escala Ltda, Vol.1, n.4, p.1-62. 1998

ENDRESS, P. K. Diversity and Evolutionary Biology of Tropical Flowers . Cambridge University Press, Cambridge.1998.

ESPITIA-BAENA, E. J.; DURAN-SANDOVAL, H. R.; FANDINO-FRANKY, J. CASTILLO, F. D.; GOMEZ-ESTRADA H. A. Química e biologia do extrato etanólico do epicarpo *Crescentia cujete* L. (Cabaça). **Revista Cubana de Plantas medicinales** vol.16 n.4, 2011.

FIGUEIREDO, L. T. M. ; FONSECA, B. A. L., Dengue. In: **Tratado de Infectologia** (R. Veronesi ; R. Focacia, org.), São Paulo: Editora Atheneu. p. 201-214, 1966

FORATTINI, O. P. **Culicidologia Médica**. Identificação, biologia e epidemiologia. Vol II. Editora da Universidade de São Paulo, p. 860. 2002.

FORMULÁRIO DE PLANTAS MEDICINAIS COLOMBIANO. Totumo de. In: Plantas aprovados pelo Instituto Nacional de Alimentação e Monitorização de Medicamentos (INVIMA). Bogotá: **Colômbia Impressão Nacional**; p. 205, 2008.

FUNASA – FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Dengue: Instruções para pessoal de combate ao vetor – Manual de Normas Técnicas**. Ministério da Saúde Brasileira. 3ª Edição revisada. p. 75, 2001.

FURTADO, R. F.; LIMA, M. G. A.; NETO, M. A.; BEZERRA, J. N. S.; SILVA, M. G. V. Atividade Larvicida de Óleos Essenciais Contra *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). **Neotropical Entomology**, v. 34, n. 5, p.843-847, 2005.

GARCEZ, W. S.; GARCEZ, F. R.; SILVA, L. M. G. E.; SARMENTO, U. C.V Substâncias de origem vegetal com atividade larvicida contra *Aedes aegypti*. **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 5, n. 3, p. 363-393, 2013.

GENTRY, A. H. Coevolutionary patterns in Central American Bignoniaceae. **Annals of the Missouri Botanical Garden** vol. 61, p. 728-759, 1973.

GRAYER, R. J.; KOKUBUN, T.; **Phytochemistry** vol. 56,p. 253, 2001.

GUARIM NETO, G. O saber tradicional pantaneiro: as plantas medicinais e a educação ambiental. **Revista eletrônica do mestrado em educação ambiental**, v.17, n.1, p.71-89, 2006.

GUENTHER, E. The essential oils. Malabar: Krieger, p. 427, 1972.

GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever: Its history and resurgence as a global health problem. In: *Dengue and Dengue and Hemorrhagic Fever* (D. J. Gubler ; G. Kuno, eds.), New York: CAB International. p. 1-22, 1997.

GUIMARÃES, V. P., SILVA, I. G.; SILVA, H. H. G.; ROCHA, C.. Atividade larvicida do extrato bruto etanólico da casca do caule de *Magonia pubescens* St. Hil. sobre *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera, Culicidae). **Revista de Patologia Tropical** Vol.30, 243-249. 2001

HALSTED SB, GLUBER DJ, KUNO G *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. **CAB international**. New York, p.23-44. 1997.

HELTZEI C.; LESLIE, A.; VIDRO, T. naftoquinonas Kingston D. Furofurano: compostos bioativos com um romance fundido sistema de anéis de *Crescentia cujete* . **Tetraedro** vol 49, p.31, 1993.

HINO, P.; SANTOS, C. C.; SANTOS, M. O. CUNHA, T. N.; SANTOS, C.B. Evolução temporal da dengue no município de Ribeirão Preto, São Paulo, 1994 a 2003. **Ciênc Saúde Coletiva** vol.15, p. 233-238, 2010.

OSWALDO CRUZ. Disponível em<
[ttp://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/opportunista.html](http://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/opportunista.html)>. Acesso em 29 de janeiro de 2015.

IBGE- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Disponível em

<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=250510&search=paraiba|cuite|infograficos:-informacoes-completas>> Acesso em 01/06/2015.

KAMARAJ, C.; RAHUMAN, A. A. ; BAGAVAN, A.. Antifeedant and larvicidal effects of plant extracts against *Spodoptera litura* (F.), *Aedes aegypti* L. and *Culex quinquefasciatus* Say. **Parasitology Research** vol.103, p. 325-331, 2008.

KANEKO T.; OHTANI, K.; KASAI, R.; YAMASAKI, K.; DUC, N. M. n-Alkyl glycosides and p-hydroxybenzoyloxy glucose from fruits of *Crescentia cujete*. **Phytochemistry** vol.47, p. 259–263,1998.

KANEKO, T.; OHTANI, K.; KASAI, R.; YOMASAKI, K ; DUC, N. M. Iridoids and iridoid glucosides from fruits of *Crescentia cujete*. **Phytochemistry** vol, 46, p. 907–910, 1997.

KELSEY, R. G.; REYNOLDS, G. W.; RODRIGUEZ, E. Em *Biology and Chemistry of plant trichomes*; Rodriguez, E.; Healey, P. L.; Mehta, I., eds.; Plenum Press: New York, 1984.

KLOWDEN, M.J. & BRIEGEL, H. Mosquito gonotrophic cycle and multiple feeding potential: contrasts between *Anopheles* and *Aedes* (Diptera: Culicidae). **Journal of Medical Entomology**. v. 31, p. 618-622, 1994.

LANS C. Ethnomedicines Usado em Trinidad e Tobago para os problemas urinários e diabetes mellitus. **Jornal Ethnobiology Ethnomedicine**. Vol. 2, n 45, 2006.

LEITE, A. C. R. M. Efeitos antiinflamatórios e antinociceptivos do fitol, um ativador de NADPH oxidase, e tadalafil, um inibidor de 5- fosfodiesterase, em modelos experimentais. Fortaleza, 2010.

LOGAN, J. G. ; BIRKETT, M. A.. Review semiochemicals for biting fly control: their identification and exploitation. **Pest Management Science** vol. 63, p. 647-657, 2007

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2ª edição. Nova Odessa: Instituto Plantarum, p. 511, 2008.

LOZOVEI, A. L. Culicídeos (mosquitos), p. 59-104. In: Marcondes, C. B. (ed.). **Entomologia Médica e Veterinária**. Editora Atheneu, p. 432, 2001.

MAHBUB, K. R.; HOQ, MD. M.; AHMED, M. M.; SARKER, A. In Vitro Antibacterial Activity of *Crescentia cujete* and *Moringa oleifera*. Bangladesh Research Publications **Journal Society of Sports Nutrition** Vol. 5, n. 4, p. 337-343, 2011.

MARTINS, S. V.; CASTIÑEIRAS, T.M.P.P. Dengue. Centro de Informações para Viajantes – CIVES-UFRJ, 2002. Disponível em

<<http://www.cives.ufrj.br/informação/dengue/deniv.html>> Acesso em: 20 abr. 2015.

MATA, C. L. et al. **Espacialização do Número de Ocorrência dos Casos de Dengue em Goiânia-GO**. In: CONGRESSO DE PESQUISA E EXTENSÃO DA UFG – COMPLEX, 2, 2005, Goiânia. Anais eletrônicos do II Seminário PROLICEN [CD-ROM], Goiânia: UFG, 2005.

McGINTY, D.; LETIZIA, C. S.; API, A. M. Fragrance material review on phytol. **Food and toxicology**, v. 48, p. 59-63, 2010.

MELO C. T. V.; MONTEIRO, A. P.; LEITE C. P.; ARAÚJO, F. L. O.; LIMA, V. T. M, BARBOSA-FILHO J. M.; FONTELES, M. M. F, VASCONCELOS, S. M. M.; VIANA, G. S. B.; SOUSA, F. C. F Anxiolytic-like effects of (O-methyl)-N-benzoyl-tyramine (riparin III) from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in mice. **Biological and pharmaceutical bulletin** vol. 29, p.451-454, 2006.

MELLOR, P. S. Infection of the vectors and bluetongue epidemiology in Europa. **Veterinaria Italiana** vol. 40, n.3, p. 167-174. 2004.

MORAES, M. E. A.; SANTANA, G. S. M. Aroeira-do-sertão: um candidato promissor para o tratamento de úlceras gástricas. *Funcap*, vol. 3, p. 5-6, 2001.

MORAES J, DE OLIVEIRA RN, COSTA JP, JUNIOR ALG, DE SOUSA DP, FREITAS RM, ET AL. Phytol, a Diterpene Alcohol from Chlorophyll, as a Drug against Neglected Tropical Disease Schistosomiasis Mansoni. *PLoS Negl Trop Dis* vol.8, n.1, p. 2617,2014. [Journal.pntd.0002617](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002617)

MORTON, J. F. The Calabash (*Crescentia cujete*) in Folk Medicine. N Y. **Botanical Garden**, vol. 22, p.273–280, 1968.

MURCH, S. J.; CHOFFE, K. L.; SAXENA, P. K. The unique challenges of plant-based medicines. In: Saxena PK (ed) *Development of Plant-Based Medicines: Conservation, Efficacy and Safety*. **Kluwer Academic Publishers, Dordrecht**. p.107–118, 2001.

MURCH, S. J.; LIU, C.; ROMERO, R. M.; SAXENA, P. K. In vitro culture and temporary immersion bioreactor production of *Crescentia cujete*. **Plant Cell, Tissue and Organ Culture** vol. 78, p.63–68, 2004.

N'GUESSAN KOFFI ET AL. Ethnobotanical Study of Plants Used to Treat Diabetes in Traditional Medicine, by Abbey and Krobou Populations of Agboville (Côte-d'Ivoire). **American Journal of Scientific Research, ISSN 1450-223X**, Issue 4, p. 45-58, 2009.

NIELSEN, L. B.; SLAMET, R.; WEGE, D. The synthesis of 3-hydroxymethylfuro[3,2-b]naphtho[2,3-d]furan-5,10-dione, a novel metabolite isolated from *Crescentia cujete*. **Tetrahedron** vol.65, p. 4569–4577, 2009

OLIVEIRA, R. L. Principais insetos vetores e mecanismos de transmissão das doenças infecciosas e parasitárias, p. 75-97. In: Coura, J. R. (ed.). **Dinâmica**

das doenças infecciosas e parasitárias. Vol. I. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. P.1132, 2005.

OLIVEIRA, B. C. S. O. COMPOSIÇÃO QUÍMICA ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ALELOPÁTICA DA CAROBA DO CAMPO (Jacaranda caroba (Vell.) A. DC. – Bignoniaceae) Diamantina , 2013.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Dengue and severe dengue. 2012. Disponível em: . Acesso em: 10 abr. 2012.

OSANAI, C. H.; TRAVASSOS-DA-ROSA, A. P. A.; AMARAL, S.; PASSOS, A. C. D. ; TAUIL, P. L. Surto de Dengue em Boa Vista, Roraima. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, vol1, p. 53-54, 1983.

PEDRO, A. O dengue em Nicteroy. **Brazil Médico**, vol1, p.173-177,1923

PINHEIRO, F. P. ; TRAVASSOS-DA-ROSA, J. F. S. **Febres hemorrágicas viróticas.** Febre hemorrágica do dengue. In: Tratado de Infectologia (R. Veronesi ; R. Focacia, org.), p. 258-263, São Paulo: Editora Atheneu, 1996.

PINILLOS, M. A; GÓMEZ, J.; ELIZALDE, J. et al. Intoxicacion por alimentos, plantas y setas. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra.** Vol 26, n.1, p. 243-263, 2003.

PINTO, E. E. P.; FERNÁNDEZ, D. M. Resistência focal a inseticidas organosintéticos em *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) de diferentes municipios del estado Aragua, Venezuela. **Boletín de Malariologia y Salud Ambiental**, Maracay, vol. 49, n. 1, p. 143-150, 2009.

PORTO, K. R. et al. Larvicidal activity of *Anacardium humile* Saint. Hill oil on *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera, Culicidae). **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** vol.41, p. 586-589, 2008.

RAHMAN, S. Z.; SINGHAL, K. C. Problems in pharmacovigilance of medicinal products of herbal origin and means to minimize them. **Uppsalla Reports** vol17, 2002.

RAHMATULLAH, M., MOLLIK, A.H., RAHMAN, S., HASAN, N., AGARWALA, B., AND JAHAN, R. A medicinal plant study of the Santal tribe in Rangpur district, Bangladesh. **Journal of Alternative and Complementary Medicine.** Vol. 16, p. 419-425, 2010

REITER, P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? www.eurosurveillance.org. 2010. Acesso em: 05 de abril de 2010.

REICHERT, C. L.; COSTA, A. P. R. ; GAZOLA. A.; DI PIERI, C. H.; SILVA, E. C.S.; LIMA, T. C. M. Fitoquímica e Atividade Farmacológica Preliminar do Extrato Aquoso de *Tynanthus micranthus* corr. méllö ex k. schum: um exemplo da capacidade preditiva e dos custos no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos. *Archives of Veterinary Science* v.19, n.1, p.51-60, 2014

ROEL, A.R. Utilização de plantas com propriedades inseticidas: uma contribuição para o Desenvolvimento Rural Sustentável. *Revista Internacional de Desenvolvimento Local*, vol. 1, n. 2, p. 43-50, 2001.

SANDES, A.R.R.; BLASI, G. Biodiversidade química e genética. **Biotecnologia, Ciência e desenvolvimento**. Vol.13, p. 28-37, 2000.

SANTIAGO, G. M. P, VIANA F. A, PESSOA, O.D. L, SANTOS, R.P, POULIQUEN, Y. B. M, ARRIAGA, A.M.C, ANDRADE-NETO M, BRAZ-FILHO R. Avaliação da atividade larvicida de saponinas triperpênicas isoladas de *Pentaclethra maculosa* (Willd.) Kuntze (Fabaceae) e *Cordia piauhiensis* Fresen (Boraginaceae) sobre *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia** vol.15, p.187-190, 2005.

SANTOS, M. M.; NUNES, M. G. S.; MARTINS, R. D. Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes. **Revista Brasileira Plantas Medicinai Botucatu**, vol.14, n.2, p.327-334, 2012a.

SANTOS, S. L. D. X.; ALVES, R. R. N. A.; BARBOSA, J. A. A.; BRASILEIROS, T. F. Plantas utilizadas como medicinais em uma comunidade rural do semi-árido da Paraíba, Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Vol 93 n.1, p.68-79, 2012b

SANTOS, C. C. P. **Atividade antinociceptiva e antioxidante do fitol em modelos in vivo e in vitro**. 2011. p. 125. Dissertação (mestrado em farmácia). Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2011.

SAXENA P. K. Development of Plant-based Medicines: Conservation, Efficacy and Safety. (Edn) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **The Netherlands**, 2001.

SILVA, H. H. G. SILVA, I.G.; SANTOS, R.M.G. FILHO, E.R.; ELIAS, C.N. Larvicidal activity of tannins isolated of *Magonia pubescens* St. Hil. (Sapindaceae) against *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** Vol 37, p.396-399, 2004.

SILVA, J. S; MARIANO, Z. F.; SCOPEL, I. A Dengue no Brasil e as políticas de combate ao *Aedes aegypti*: da tentativa de erradicação às políticas de controle. **Hygeia** vol. 3, n.6, p.163-175,2008.

SILVA, M. H. L.; ANDRADE, E.H.A.; ZOGHBI, M.G.B.; LUZ, A.I.R.; DA SILVA, J.D.; MAIA, J.G.S., The essential oils of *Lantana camara* L. occurring in North Brazil, **Flavour and Fragrance Journal** , vol. 14, n. 4, p. 208-210, 1999.

SIMAS, N.K.; LIMA, E.C.; CONCEIÇÃO, S.R. *et al.* - Produtos naturais para o controle da transmissão da dengue - atividade larvicida de *Myroxylon balsamum* (óleo vermelho) e de terpenóides e fenilpropanóides. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p.46-49, 2004.

- SIMÕES, C.M.O. ; V. SPITZER. **Óleos essenciais**. p. 387-415. In: Simões, C.M.O.; E.P. Schenckel; G. Gosmann; J.C.P. Mello; L.A. Mentz ; P.R. Petrovick, *Farmacognosia: Da planta ao medicamento*. p.821, 1999.
- SIMÕES, C. M. O.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. UFRGS: Porto Alegre, 2007.
- SIMÕES, C.M.O. E SPITZER, V. Óleos Voláteis. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENCKEL, E.P.; GOSMANN,G.; MELLO, J.C.P.; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora UFRGS/ Editora UFSC, p. 467-495, 2003.
- SMITH, B. A.; DOLLEAR F. G. Oil From Calabash Seed, *Crescentia cujete* L. **The Journal of The American Oil Chemists' society**, February, 1947.
- SOUZA, V. C.; LORENZI, H. **Botânica sistemática: Guia ilustrativo para identificação das famílias de angiospermas da flora brasileira**, baseado em APG II, Nova Odessa, SP, 2005.
- TAUIL P. L. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol 18, n. 3, p. 867-871, 2002.
- TELLEZ, M.R.; KHAN, I.A.; KOBAYASHI, M.; SCHRADER, K.K.; DAYAN, F.E.; OSBRINK, W., Composition of the essential oil of *Lepidium meyenii* (Walp.), *Phytochemistry*, vol. 61, n. 2, p.149-155, 2002.
- TRUMBLE, J. T. Caveat emptor: safety considerations for natural products used in Arthropod control. **American Entomologist** vol. 48, n.1, p. 7-13. 2002
- VEIGA-JUNIOR, V. F; MELLO, J. C. P. As Monografias Sobre Plantas Medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia** vol.18, p. 464-471, 2008.
- VENDRAMIM, J. D.; CASTIGLIONI, E. Aleloquímicos, Resistência de Plantas e Plantas Inseticidas. In: GUEDES, J. C.; COSTA, I. D.; CASTIGLIONI, E. Bases e Técnicas do Manejo de Insetos. Santa Maria: UFSM/CCR/DFS, Pallotti, p.113-128, 2000.
- YAYLI N.; Yaşar, A.; Güleç, C.; Usta, A.; Kolaylı, S.; Coşkun,celebi K.; Karaoğlu, S. **Phytochemistry** vol. 66, p. 1741-1745, 2005.
- OLIVEIRA, R. L. Principais insetos vetores e mecanismos de transmissão das doenças infecciosas e parasitárias, p. 75-97. In: Coura, J. R. (ed.). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Vol. I**. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. P.1132, 2005.
- OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Dengue and severe dengue. 2012. Disponível em: . Acesso em: 10 abr. 2012.
- OSANAI, C. H.; TRAVASSOS-DA-ROSA, A. P. A.; AMARAL, S.; PASSOS, A. C. D. ; TAUIL, P. L. Surto de Dengue em Boa Vista, Roraima. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, vol1, p. 53-54, 1983.

- PEDRO, A. O dengue em Nicteroy. **Brazil Médico**, vol1, p.173-177,1923
- PINHEIRO, F. P. ; TRAVASSOS-DA-ROSA, J. F. S. **Febres hemorrágicas viróticas**. Febre hemorrágica do dengue. In: Tratado de Infectologia (R. Veronesi ; R. Focacia, org.), p. 258-263, São Paulo: Editora Atheneu, 1996.
- PINILLOS, M. A; GÓMEZ, J.; ELIZALDE, J. et al. Intoxicacion por alimentos, plantas y setas. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**. Vol 26, n.1, p. 243-263, 2003.
- PINTO, E. E. P.; FERNÁNDEZ, D. M. Resistência focal a inseticidas organosintéticos em *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae) de diferentes municipios del estado Aragua, Venezuela. **Boletín de Malaria y Salud Ambiental**, Maracay, vol. 49, n. 1, p. 143-150, 2009.
- PORTO, K. R. et al. Larvicidal activity of *Anacardium humile* Saint. Hill oil on *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera, Culicidae). **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** vol.41, p. 586-589, 2008.
- RAHMAN, S. Z.; SINGHAL, K. C. Problems in pharmacovigilance of medicinal products of herbal origin and means to minimize them. **Uppsalla Reports** vol17, 2002.
- RAHMATULLAH, M., MOLLIK, A.H., RAHMAN, S., HASAN, N., AGARWALA, B., AND JAHAN, R. A medicinal plant study of the Santal tribe in Rangpur district, Bangladesh. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**. Vol. 16, p. 419-425, 2010
- REITER, P. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? www.eurosurveillance.org. 2010. Acesso em: 05 de abril de 2010.
- ROEL, A.R. Utilização de plantas com propriedades inseticidas: uma contribuição para o Desenvolvimento Rural Sustentável. *Revista Internacional de Desenvolvimento Local*, vol. 1, n. 2, p. 43-50, 2001.
- SANDES, A.R.R.; BLASI, G. Biodiversidade química e genética. **Biotecnologia, Ciência e desenvolvimento**. Vol.13, p. 28-37, 2000.
- SANTIAGO, G. M. P, VIANA F. A, PESSOA, O.D. L, SANTOS, R.P, POULIQUEN, Y. B. M, ARRIAGA, A.M.C, ANDRADE-NETO M, BRAZ-FILHO R. Avaliação da atividade larvicida de saponinas triperpênicas isoladas de *Pentaclethra maculoba* (Willd.) Kuntze (Fabacea) e *Cordia piauhiensis* Fresen (Boraginaceae) sobre *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia** vol.15, p.187-190, 2005.
- SANTOS, M. M.; NUNES, M. G. S.; MARTINS, R. D. Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de diabetes. **Revista Brasileira Plantas Medicinai Botucatu**, vol.14, n.2, p.327-334, 2012a.

- SANTOS, S. L. D. X.; ALVES, R. R. N. A.; BARBOSA, J. A. A.; BRASILEIROS, T. F. Plantas utilizadas como medicinais em uma comunidade rural do semi-árido da Paraíba, Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. Vol 93 n.1, p.68-79, 2012b
- SANTOS, C. C. P. **Atividade antinociceptiva e antioxidante do fitol em modelos in vivo e in vitro**. 2011. p. 125. Dissertação (mestrado em farmácia). Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2011.
- SAXENA P. K. Development of Plant-based Medicines: Conservation, Efficacy and Safety. (Edn) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **The Netherlands**, 2001.
- SILVA, H. H. G. SILVA, I.G.; SANTOS, R.M.G. FILHO, E.R.; ELIAS, C.N. Larvicidal activity of tannins isolated of *Magonia pubescens* St. Hil. (Sapindaceae) against *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** Vol 37, p.396-399, 2004.
- SILVA, J. S; MARIANO, Z. F.; SCOPEL, I. A Dengue no Brasil e as políticas de combate ao *Aedes aegypti*: da tentativa de erradicação às políticas de controle. **Hygeia** vol. 3, n.6, p.163-175, 2008.
- SILVA, M. H. L.; ANDRADE, E.H.A.; ZOGHBI, M.G.B.; LUZ, A.I.R.; DA SILVA, J.D.; MAIA, J.G.S., The essential oils of *Lantana camara* L. occurring in North Brazil, **Flavour and Fragrance Journal** , vol. 14, n. 4, p. 208-210, 1999.
- SIMAS, N. K. et al. Produtos naturais para o controle da transmissão da dengue? Atividade larvicida de *Myroxylon balsamum* (Óleo vermelho) e de terpenóides e fenilpropanóides. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 1, p.46-49, 2004.
- SIMÕES, C.M.O. ; V. SPITZER. **Óleos essenciais**. p. 387-415. In: Simões, C.M.O.; E.P. Schenckel; G. Gosmann; J.C.P. Mello; L.A. Mentz ; P.R. Petrovick, *Farmacognosia: Da planta ao medicamento*. p.821, 1999.
- SIMÕES, C. M. O.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. UFRGS: Porto Alegre, 2007.
- SIMÕES, C. M. O.; SPITZER, V. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C.M.O et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora UFRGS/ Editora UFSC, p. 467-495, 2003.
- SMITH, B. A.; DOLLEAR F. G. Oil From Calabash Seed, *Crescentia cujete* L. The **Journal of The American Oil Chemists' society**, February, 1947.
- SOUZA, V. C.; LORENZI, H. Botânica sistemática: Guia ilustrativo para identificação das famílias de angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II, Nova Odessa, SP, 2005.
- TAUIL P. L. Aspectos críticos do controle do dengue no Brasil. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol 18, n. 3, p. 867-871, 2002.

TAUIL P. L. Urbanização e ecologia do dengue. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, vol.17, p. 99-102, 2001.

TELLEZ, M.R.; KHAN, I.A.; KOBALSY, M.; SCHRADER, K.K.; DAYAN, F.E.; OSBRINK, W., Composition of the essential oil of *Lepidium meyenii* (Walp.), *Phytochemistry*, vol. 61, n. 2, p.149-155, 2002.

TRUMBLE, J. T. Caveat emptor: safety considerations for natural products used in Arthropod control. **American Entomologist** vol. 48, n.1, p. 7-13. 2002

VEIGA-JUNIOR, V. F; MELLO, J. C. P. As Monografias Sobre Plantas Medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia** vol.18, p. 464-471, 2008.

VENDRAMIM, J. D.; CASTIGLIONI, E. Aleloquímicos, **Resistência de Plantas e Plantas Inseticidas**. In: GUEDES, J. C.; COSTA, I. D.; CASTIGLIONI, E. Bases e Técnicas do Manejo de Insetos. Santa Maria: UFSM/CCR/DFS, Pallotti, p.113-128, 2000.

WHO. Monographs on selected medicinal plants. Vol. 1, 1999.

YAYLI N.; Ya_sar, A.; G_ule_c, C.; Usta, A.; Kolaylı, S.; Co_skun_celebi K.; Karao_glu, S. **Phytochemistry** vol. 66, p. 1741-1745, 2005.