



## ***Mentha x piperita* L. e suas potencialidades no controlo do vetor do dengue (*Aedes aegypti* L.). Revisão**

FIGURA 1. *Mentha x piperita*. Foto: B. Vanaclocha.

Ângela Maria Vilaça Pereira de  
Araújo Pizarro

Centro de Estudos Farmacêuticos  
Faculdade de Farmácia  
Universidade de Coimbra  
Pólo das Ciências da Saúde  
Azinhaga de Santa Comba  
3000-548 Coimbra, Portugal

Tel.: +351 239 488 400

Fax: +351 239 488 503

email: a.maria.pizarro@gmail.com

### **Resumo**

O dengue é uma das doenças tropicais mais mortais em todo o mundo, afetando 50-100 milhões de pessoas por ano. Endêmico em mais de cem países e transmitido aos humanos através da picada subcutânea do mosquito *Aedes aegypti* L., manifesta-se por sintomas gripais ligeiros, episódios de febre hemorrágica e choque. As medidas de erradicação do vetor adotadas pelas autoridades de saúde mundiais, tais como a eliminação do habitat e o uso de repelentes e/ou inseticidas, não são suficientemente eficazes para travar a propagação da doença, já espalhada pelas áreas não endêmicas, como Portugal. Sabe-se que o mosquito é vulnerável a alguns produtos vegetais e vários estudos consideraram-nos como potenciais alternativas aos compostos químicos sintéticos, aos quais o mosquito se tem mostrado resistente. Algumas das plantas que contêm aqueles produtos pertencem à flora espontânea e subespontânea, estando acessíveis a um grande número de pessoas. É o caso da *Mentha x piperita* L., eleita como exemplo, pelas propriedades inseticidas e repelentes do seu óleo essencial.

### **Palabras-Chave**

*Aedes aegypti* L., dengue, *Mentha x piperita* L., óleo essencial, inseticida, repelente.

## ***Mentha x piperita* L. y su potencial en el control del vector del dengue (*Aedes aegypti* L.). Revisión**

### **Resumen**

El dengue es una de las enfermedades tropicales más fatales, afectando a 50-100 millones de personas al año. Endémico en más de cien países y transmitido a los humanos por la picadura subcutánea del mosquito *Aedes aegypti* L., puede desencadenar los síntomas de una gripe normal, episodios de fiebre hemorrágica y shock. Las medidas de erradicación del vector adoptadas por las autoridades sanitarias mundiales, como la eliminación del hábitat y uso de repelentes y/o insecticidas no logran frenar la propagación del dengue, ya extendido por las áreas no endémicas, como Portugal. Se sabe que el mosquito es vulnerable a algunos productos vegetales y varios estudios los han considerado como alternativas potenciales a los productos químicos sintéticos, a la que el mosquito se ha vuelto resistente. Algunas de esas plantas pertenecen a la flora nativa, espontánea y subespontánea, estando accesibles a un gran número de personas. Es el caso de la *Mentha x piperita* L., elegida como ejemplo por las propiedades insecticidas y repelentes de su aceite esencial.

### **Palabras clave**

*Aedes aegypti* L., dengue, *Mentha x piperita* L., aceite esencial, insecticida e repelente.

### **Introdução**

A globalização, a migração internacional e o seu impacto social nas populações mais vulneráveis revolucionaram as estratégias mundiais e as políticas de saúde. A Saúde Mundial é um dos alvos prioritários com foco recente nas Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN). Esta temática tem vindo a ser cada vez mais debatida entre as autoridades de saúde internacionais (Organização Mundial de Saúde, OMS), particularmente quando se trata das DTN que ameaçam a Europa, entre as quais se destacam a Malária, a Febre-de-Chikungunya e o dengue. Segundo a OMS, o dengue é uma doença tropical infecciosa, endémica em mais de 100 países, e que mata de uma forma devastadora, nomeadamente nas zonas onde existe o espectro total da doença, ou seja, os 4 subtipos do vírus DENV, como é o caso do Brasil. Esta doença é provocada pela picada subcutânea do mosquito *Aedes*, resultando em febres altas, hemorragias graves e síndrome de choque, podendo até

## ***Mentha x piperita* L. and its potential in controlling the dengue vector (*Aedes aegypti* L.). Review**

### **Abstract**

Dengue is one of the most fatal tropical diseases which affect 50-100 billion people/ year. It is endemic in more than 100 countries and transmitted to humans by the subcutaneous bite of the *Aedes aegypti* L., it can trigger different symptoms like normal flu, hemorrhagic fever and shock. The eradication of the vector adopted by global health authorities, like the elimination of its habitat, the use of repellents and/or insecticides, fail to curb the spread of the disease, which are expanding into non-endemic areas (Portugal). Vector is vulnerable to some herbal products and scientific studies have considered them as a potential alternative to the synthetic ones in use, to which the mosquito may become resistant. Some of these herbs belong to native, spontaneous and subspontaneous flora, resulting accessible to the population. *Mentha x piperita* L., was chosen as example due to insecticide and repellent properties of its essential oil.

### **Keywords**

*Aedes aegypti* L., dengue, *Mentha x piperita* L., Essential oil, Insecticide and Repellent.

ser fatal. As causas da constante disseminação do vetor mais perigoso, o mosquito *Aedes aegypti* L. (Diptera: *Culicidae*), assim como da doença, poderão estar associadas a alterações climáticas, falta de higienização, aumento do número de viagens aéreas de e para zonas endémicas, introdução de agentes patogénicos e mutações genéticas. Os mecanismos de controlo do vetor, da doença e da transmissão não se têm mostrado suficientemente eficazes, daí que o número de mortes diárias a nível mundial continua a acontecer em grande escala. Um dos métodos primordiais adotados é tratamento dos sintomas da doença, dada a inexistência de tratamento específico para a infeção. Neste sentido, em Janeiro de 2012, no evento “União pelo Combate às Doenças Tropicais Negligenciadas” realizado em Londres, as 13 maiores Companhias Farmacêuticas, em conjunto com Fundações e Estados, comprometeram-se a doar, até 2020, 14 mil milhões de doses de medicamentos para o tratamento dos sintomas de 10 das DTN (incluindo

o dengue <sup>(1)</sup>. Um dos métodos a adotar, com mais relevância, é o controlo direto do *A. aegypti*, através do uso de inseticidas e/ou repelentes químicos sintéticos. Também vários produtos de origem vegetal podem contribuir eficazmente e com menor toxicidade para a erradicação da doença. Com efeito, alguns estudos recentes demonstraram a vulnerabilidade deste mosquito a compostos obtidos de plantas, com a particularidade de serem distintos dos compostos químicos sintéticos, para os quais o mosquito parece estar a desenvolver resistência. Tais plantas, pertencentes à flora autóctone, espontânea, subespontânea e/ou de fácil cultura, são, deste modo, acessíveis à população. No presente trabalho, revemos a literatura publicada entre 1974 e 2013 sobre os efeitos repelente e inseticida de produtos naturais, em particular do óleo essencial de *Mentha x piperita* L. (vulgarmente denominada por hortelã-pimenta) para controlo do *A. aegypti*. Este estudo torna-se pertinente, dado que o mosquito, para além de ser o principal vetor do vírus do dengue, também transmite outras doenças infecciosas como a Febre-amarela e a Febre-de-Chikungunya, cuja incidência está a atingir o território europeu. A competência para atuar perante uma situação de risco de contração da doença e, acima de tudo, na prevenção eficaz e irreversível da mesma, com recursos naturais facilmente acessíveis, são duas medidas a considerar como ferramentas importantes no combate ao vetor e às doenças que transmite.

### Dengue: etiologia da doença

O dengue é uma doença viral, mais propriamente uma arbovirose provocada por um vírus do género Flavivirus, o DENV. Este é transmitido ao homem e ao animal através da picada subcutânea de artrópodes, particularmente de mosquitos hematófagos do género *Aedes*, sendo o mais importante, o *A. aegypti* (sin. *Stegomyia fasciata*).<sup>(2)</sup> A doença compreende sintomas iniciais ligeiros de doença febril aguda, tais como mialgias, cefaleias, artralgias, náuseas, vômitos e exantema. Todavia, o facto de ser uma das doenças tropicais mais mortais em todo o mundo <sup>(2)</sup>, existe a possibilidade da evolução da doença para formas mais graves, como a febre hemorrágica (hemoconcentração, trombocitopenia e hemorragia) de grau 1 a 4 e o síndrome de choque.

### Dengue: distribuição geográfica mundial e nacional (Portugal)

Anualmente são detetados cerca de 100 milhões de novos casos de dengue em todo o mundo, nomeadamente



FIGURA 2. *Mentha x piperita* L. (partes aéreas da planta). Foto: Marco Ramos (Fundação Serralves, 2013, Porto).

em zonas com clima tropical e subtropical. Segundo o Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz, Brasil) <sup>(2)</sup>, as zonas de maior risco são o arquipélago das Caraíbas (exceto Cuba e Ilhas Caimão) e o Sudoeste Asiático <sup>(3)</sup>. No entanto, existem outras áreas ameaçadas, tais como o subcontinente indiano, o sul da China, Taiwan, as Ilhas do Pacífico, o México, África (registo de mais de 300 casos em Luanda nos últimos meses), América do Sul (exceto Chile, Paraguai e Argentina) e América Central. O fenómeno de globalização proporcionou a propagação de doenças tropicais para novas áreas, não endémicas. A Europa é um desses exemplos e Portugal surge como um dos países em risco, sobretudo no arquipélago da Madeira, onde a doença está referenciada desde 2005 e onde foram oficialmente registados, em outubro de 2012, 2168 casos de infeção do vírus do dengue pelo mosquito *A. aegypti* (Direção Geral de Saúde, Jornal Público, edição de 1/5/2013).

### Dengue: fenómenos de causalidade

Descrito como uma das epidemias do século XVII, o dengue propagou-se dramaticamente durante e após a Segunda Guerra Mundial, devido às perturbações ecológicas ocorridas, que também levaram à disseminação dos diferentes subtipos do vírus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 e DENV-4) para novas zonas do planeta. Hoje sabe-se que as causas desta propagação se relacionam com a sobreexploração de florestas tropicais, a desflorestação e a urbanização em massa, os movimentos migratórios, o aquecimento global e as alterações climáticas associadas. Estes fenómenos,

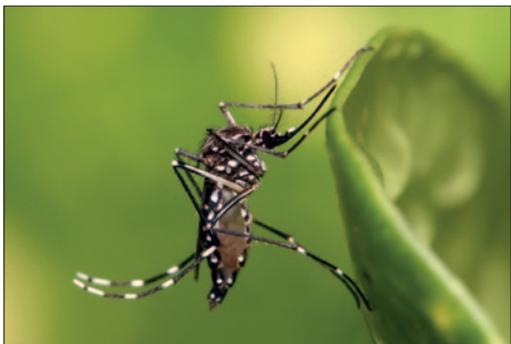


FIGURA 3. Exemplar de *Aedes aegypti* adulto. Foto: Muhammad Mahdi Karim (licencia CC).

por sua vez, contribuíram e favoreceram a adaptação do *A. aegypti* em zonas endêmicas e não endêmicas cuja disseminação se deve, essencialmente, ao aumento do número de viagens aéreas de e para zonas endêmicas, à introdução de agentes patogénicos, à expansão e distribuição global do vetor e às alterações climáticas<sup>(4)</sup>.

### Virologia

O genoma do DENV contém cerca de 11 mil bases nucleotídicas, que codificam diferentes proteínas moleculares. Os 4 subtipos do DENV (DENV-1, o DENV-2, o DENV-3 e o DENV-4) provocam os mesmos sintomas e despoletam formas assintomáticas da doença, assim como ligeiras, graves e até fatais<sup>(2)</sup>. Estes 4 subtipos podem estar na origem do espectro total da doença, o que acontece nalgumas regiões do globo, como é o caso do Brasil. Desta forma, sempre que um indivíduo contrai um subtipo do vírus do dengue (ex.: DENV-4) fica imune a esse mesmo subtipo para toda a vida, mas a infeção por um segundo subtipo (ex.: DENV-2) aumenta o risco de complicações graves, podendo ser fatal. Assim, durante a vida, uma pessoa pode contrair dengue até quatro vezes<sup>(2,3)</sup>.

### Tratamento do dengue

#### Tratamento dos sintomas do dengue: intervenção farmacológica

Os sintomas do dengue surgem, gradualmente, 3 a 7 dias após a picada subcutânea infetada do *A. aegypti*, embora o período de incubação possa alcançar os 15 dias<sup>(2)</sup>. O tratamento específico para o dengue tem-se revelado particularmente difícil de definir, daí que a alternativa seja atuar a nível dos sintomas febris. Para tal, recorre-se, geralmente,

à administração de um fármaco antipirético como o paracetamol, evitando o ácido acetilsalicílico e seus análogos, dado o risco hemorrágico aditivo associado. Para estados mais graves, em situação de hematócrito em queda e choque, utilizam-se os vasoconstritores.<sup>(5)</sup>

#### Tratamento dos sintomas do dengue: intervenção não farmacológica

Além do tratamento farmacológico, pode haver necessidade adjuvante de um suporte agudo. Para estados ligeiros a moderados da doença, sem sinais de alarme, procede-se à administração de soro de reidratação oral (SRO) e de líquidos (água, sumo, infusões, etc.). Para estados graves da doença, com sinais de alarme, hipotensão ou choque, recorre-se à hidratação intravenosa com soro fisiológico ou *Ringer* lactato, à introdução de expansores plasmáticos (albumina ou colóides sintéticos), à transfusão de concentrados de hemácias e à administração de fluidos endovenosos, em doses adequadas para evitar situações de hipervolemia e edema pulmonar.<sup>(6)</sup>

### O principal vetor do dengue: *Aedes aegypti* L.

#### *Aedes* spp. e *A. aegypti*: perfil e habitat

O dengue pode ser transmitido pela picada de algumas espécies de mosquitos (*Aedes albopictus*, *A. polynesiensis* e *A. scutellaris*) mas é-o de forma mais eficaz pelo *A. aegypti* (fêmea). Esta última vive entre as latitudes de 35°Norte e 35°Sul, até aos 1000 metros de altitude, sendo única nas Américas<sup>(2)</sup>. Além disso, prefere climas quentes e chuvosos em vez dos temperados, onde as longas épocas de temperatura baixa fazem com que entre em hibernação e não se instale tão facilmente<sup>(3,7-10)</sup>. A temperatura ideal para que o mosquito sobreviva situa-se entre os 24 e os 28°C, enquanto que para temperaturas inferiores a 18°C ou superiores a 32°C há inibição da sua atividade e os valores inferiores a 5°C ou superiores a 40°C são fatais<sup>(2)</sup>. Além disso, é de salientar que entre os locais preferenciais de reprodução e colocação de ovos se destacam os pequenos reservatórios com água estagnada e os objetos domésticos comuns (garrafas de plástico, floreiras, etc.).<sup>(11)</sup>

#### *Aedes aegypti* L.: ciclo de vida

O ciclo de vida do *A. aegypti* compreende 3 fases de desenvolvimento e dura entre 7 e 10 dias, dependendo da temperatura ambiente (7 dias para valores superiores a 25-30°C e mais de 7 dias para temperaturas inferiores)<sup>(3)</sup>. A primeira fase é aquática e corresponde ao momento em que os ovos são postos pela fêmea sobre as paredes de estruturas verticais localizadas dentro ou nas proximidades das ha-

bitações, em ambiente quente, húmido e com sombra. A identificação destes ovos é dificultada pelo facto de serem colocados em lugares sombrios e mudarem a coloração de branca a preta durante a maturação. São formas resistentes à desidratação, sendo viáveis durante aproximadamente 1 ano e, eclodem, em cerca de 10 minutos, se forem colocados em contacto com água, dando origem a larvas e ao início de um novo ciclo de vida do mosquito. A segunda fase, correspondente à fase larvar. É também uma fase aquática que dura entre 7 e 10 dias e ocorre em locais sombrios, dada a fotofobia larvar. Nesta fase as larvas aumentam de tamanho à medida que se alimentam dos recursos disponíveis e alcançam a fase de pupa, uma fase aquática em que o mosquito deixa de se alimentar e fica com pouca mobilidade antecedendo a metamorfose. A terceira e última fase, a fase terrestre, ocorre fora de água, de onde, a partir da pupa, vai emergir o mosquito. É neste estágio que o mosquito vai procurar alimento. A fêmea do alimenta-se de sangue (preferencialmente humano) e soluções vegetais açucaradas, sendo que, este último é o alimento exclusivo do macho. No momento da picada subcutânea para obter sangue da vítima, esta inocula a sua saliva com substâncias anestésicas e anticoagulantes, encaminhando o sangue sugado até ao seu aparelho digestivo. O sangue permanece aqui durante 3-4 dias para proporcionar a maturação dos ovos (ciclo gonotrófico), sendo colocados de seguida (100-150 ovos). No período de um mês, uma fêmea pode depositar até cerca de 1000 ovos. Além disso, pode viver até aos 30 dias, transmitindo a doença a partir do 15º e perdendo gradualmente esta capacidade com o envelhecimento.<sup>(3)</sup>

### Doenças infecciosas transmitidas pelo *A. aegypti*

Nos últimos 50 anos, vários estudos têm documentado grandes diferenças genéticas entre as populações de *A. aegypti*, oriundas da África Ocidental e Oriental.<sup>(12)</sup> Não obstante, este mosquito continua a ser considerado como o principal vetor de doenças infecciosas tais como o dengue, a Febre-amarela e a Febre-de-Chikungunya<sup>(13, 14)</sup>, destacando-se a particularidade da sua capacidade moderada de transmitir o subtipo DENV-3 do dengue, assim como da elevada suscetibilidade ao vírus da Febre-de-Chikungunya e ao da Febre-amarela.<sup>(15)</sup>

### Mecanismo de infeção pelo *A. aegypti*

O ciclo de transmissão do vírus do dengue envolve 3 atores, um transmissor, uma vítima e uma fonte de infeção. O vetor é o mosquito, que irá proceder à picada subcutânea no homem ou animal para obter sangue, a vítima princi-

pal é o homem ou outro animal, que irão ser picados pelo mosquito e a fonte de infeção é a picada subcutânea na pele da vítima (OMS, 2012)<sup>(16-18)</sup>. Para que ocorra infeção, o vírus deve ser adquirido pelo vetor e transmitido à vítima através da fonte de infeção, completando-se assim o ciclo de transmissão do vírus do dengue.

#### - Transmissão do vírus do dengue pela fêmea do *A. aegypti*.

A picada subcutânea dada pela fêmea do *A. aegypti* ocorre preferencialmente na primeira parte da manhã ou no fim da tarde. Esta infeção envolve duas etapas distintas: a transmissão do vírus para o mosquito, a partir da picada na vítima infetada e a transmissão do vírus para a vítima saudável, através da picada do mosquito.

##### · Infeção viral: transmissão vítima-vetor

A fêmea do *A. aegypti* consegue adquirir o vírus do dengue, a partir da vítima infetada, de uma só picada, desde que a quantidade de sangue seja equivalente a uma refeição, ou seja, na proporção necessária à maturação dos ovos. Após adquirido, o vírus instala-se no intestino da fêmea e ao fim de 8-10 dias espalha-se para os outros tecidos do corpo, incluindo as glândulas salivares, estando pronto para ser transmitido à vítima através da picada subcutânea.

##### · Infeção viral: transmissão vetor-vítima

Ao proceder à picada subcutânea na pele da vítima e trocar o seu sangue pelo vírus, o mosquito transmite-o. O vírus invade os leucócitos sanguíneos da vítima, reproduz-se e espalha-se em seguida por todo o organismo. O fluido viral presente na corrente sanguínea, atravessa a parede dos capilares sanguíneos, diminuindo a respetiva circulação e consequentemente a pressão sanguínea, bloqueando, assim, o fornecimento suficiente de sangue para os órgãos vitais. Na reação à picada, os leucócitos enviam proteínas sinalizadoras (interferão) que vão despoletar os primeiros sintomas do dengue, tais como febre e dor generalizada (sintomas gripais). No caso de infeção severa, ocorre uma produção excessiva do vírus dentro do organismo da vítima, podendo afetar órgãos vitais, tais como o fígado e a medula óssea. Consequentemente pode ocorrer uma diminuição do número de plaquetas, necessárias para uma eficaz coagulação sanguínea, e um aumento do risco de hemorragia - uma das complicações do dengue (choque).<sup>(6)</sup>

##### · Outros meios de transmissão do dengue

A picada subcutânea do *A. aegypti* não é o único meio de transmissão do vírus do dengue para o homem. O DENV

pode ser transmitido por veículos sanguíneos contaminados, por transmissão vertical (da mãe para o feto, durante a gravidez ou da mãe para o recém-nascido, através do sangue do cordão umbilical), por transfusão de sangue e por doação de órgãos.<sup>(6)</sup>

### Controlo do vetor do dengue: *Aedes aegypti*

#### Controlo mecânico e químico

Um dos métodos de controlo do *A. aegypti* adotados pela OMS, para além da higienização e eliminação dos seus viveiros, é a utilização de produtos químicos sintéticos com atividade repelente e inseticida.

#### Controlo vegetal: inseticidas e repelentes

A segurança e eficácia dos produtos químicos sintéticos com poder repelente e inseticida, têm sido confrontada com o surgimento de novos produtos de origem vegetal usados contra mosquitos vetores de doenças infecciosas. Alguns estudos comprovam a sua eficácia como repelentes, afastando o inseto do local onde é colocado o produto e inseticidas, perturbando o ciclo de vida do mosquito especificamente em cada uma das fases (ovo, larva, pupa e adulto). Constituídos por compostos obtidos de plantas acessíveis à população, os produtos de origem vegetal possuem interessantes mecanismos de ação, vantajosos a vários níveis: benefício-risco e nexos de causalidade de reações adversas, toxicidade e efeitos insatisfatórios a longo prazo.

#### Resistência do vetor aos métodos de controlo sintéticos

Apesar da eficácia comprovada de alguns produtos químicos sintéticos como meio de controlo do *A. aegypti*, estudos recentes demonstram que o vetor está a adquirir resistência tendencialmente crescente a estes produtos, particularmente aos larvicidas. Este facto julga dever-se, essencialmente, ao seu uso desmedido assim como à adaptação do mosquito aos compostos ativos neles contidos<sup>(19)</sup>, resultando em resistência fisiológica e danos ambientais, o que implica custos significativos a nível industrial.<sup>(20)</sup>

#### Métodos de combate à doença

##### Prevenção

As medidas de prevenção a adotar para controlar o dengue e eliminar o *A. aegypti* devem compreender um conjunto de medidas, tais como o desenvolvimento de vacinas, a

produção de novos inseticidas e repelentes, assim como o controlo genético ou paragenético do mosquito vetor<sup>(3)</sup>.

##### - Controlo do vetor e da doença

As medidas de prevenção da disseminação do dengue devem integrar um programa de controlo do vetor recomendado pelas autoridades de saúde, começando pela eliminação dos habitats do mosquito (águas paradas em zonas de sombra, nas proximidades ou dentro das casas habitadas), assim como dos locais de repouso do inseto. Estes cuidados básicos de prevenção asseguram a diminuição da população de mosquitos, e, assim, a exposição das vítimas à picada<sup>(6)</sup>. A falta de tratamento definitivo para o dengue e a deteção unicamente microscópica do agente infeccioso (DENV), faz com que o alvo mais viável de controlo da doença seja o elo mais fraco da cadeia de transmissão, o vetor. Desta forma, o *A. aegypti*, mais propriamente a sua larva imatura, limitada geograficamente e visível à vista desarmada, é eleito o foco de atuação para se conseguir a erradicação do mosquito.<sup>(3)</sup>

##### - Vacina preventiva do vírus do dengue

Apesar da incansável contribuição da ciência para o desenvolvimento de um vacina preventiva do vírus do dengue, bem como de fármacos antivirais eficazes<sup>(21-22)</sup>, a falta de tratamento específico da doença faz com que a prevenção passe pela proteção individual contra o mosquito e por estratégias de controlo do vetor<sup>(23)</sup>. Neste foco de atuação, a farmacêutica Sanofi Pasteur (Lyon, França), desenvolveu

| Composto           | Teor do composto na planta (%) |
|--------------------|--------------------------------|
| Mentol             | 30,0-55,0                      |
| Mentona            | 14,0-32,0                      |
| Isomentona         | 1,5-10                         |
| Acetato de mentilo | 2,8-10,0                       |
| Cineol             | 3,5-14,0                       |
| Mentofurano        | 1,0-9,0                        |
| Limoneno           | 1,0-5,0                        |
| Isopugeol          | ≤ 0,2                          |
| Pulegona           | < 4,0                          |
| Carvona            | < 1                            |

TABELA 1. Perfil cromatográfico do óleo essencial de *Mentha x piperita* L.<sup>(46)</sup>

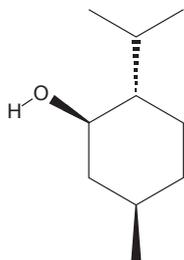


FIGURA 4. Mentol. Estrutura química 2D [Nome IUPAC: [1R,2S,5R]-5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexan-1-ol].

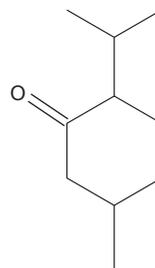


FIGURA 6. Isomentona. Estrutura química 2D [Nome IUPAC: 5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexan-1-one].

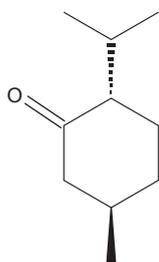


FIGURA 5. Mentona. Estrutura química 2D [Nome IUPAC: (2S,5R)-5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexan-1-one].

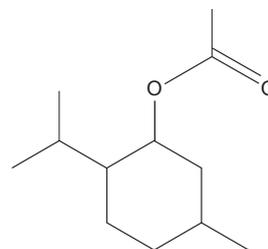


FIGURA 7. Acetato de mentilo. Estrutura química 2D [Nome IUPAC: 5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexyl] acetate].

um estudo no sentido de encontrar a vacina mais segura para a proteção do homem a nível dos 4 subtipos do DENV. Os resultados demonstraram 30,2% eficácia num teste de fase 2. Segundo a OMS, está prevista para 2020, uma redução da mortalidade causada pelo vírus do dengue, em pelo menos 50%, e a taxa de morbilidade, em pelo menos 25%, se as medidas de prevenção da doença e controlo do vetor forem corretamente postas em prática.<sup>[24]</sup>

- Bactéria que bloqueia a transmissão do *A. aegypti*

Uma das estratégias de controlo biológico do *A. aegypti*, mais recentemente divulgada e com algum sucesso, é a inoculação de uma bactéria no seu organismo. A bactéria *Wolbachia pipientis*, inofensiva para o homem e também para este mosquito<sup>[25]</sup>, pode ser naturalmente obtida a partir de outros insetos, particularmente do ovo da mosca da fruta (*Drosophila melanogaster*). O procedimento passa por injetar a bactéria no *A. aegypti* adulto (macho e fêmea), que a passa aos seus descendentes (fêmea). Consequentemen-

te estes ficam parcialmente resistentes ao DENV<sup>[21]</sup> porque a bactéria perturba a vários níveis: diminui o tempo de vida do mosquito, impedindo a sua infeção com o vírus do dengue<sup>[25]</sup> e inibe a maturação dos ovos, mesmo após a picada e a obtenção de sangue humano ou animal<sup>[3, 26]</sup>. Assim, a bactéria irá afetar a fertilidade da fêmea do *A. aegypti*, bem como do macho, embora as fêmeas não infetadas que acasalam com machos infetados com *Wolbachia pipientis* não se reproduzam devido à incompatibilidade citoplasmática<sup>[27]</sup>. Este método de controlo do vetor é uma excelente alternativa, segura, autossustentável e, de momento, sem fins lucrativos, no entanto, ainda experimental.<sup>[25]</sup>

Inseticidas

· Produtos sintéticos e o seu impacto ambiental

Os produtos químicos sintéticos são utilizados cada vez com maior frequência, por um maior número de pessoas de diferentes idades e em maiores quantidades, quer

como inseticidas quer como repelentes. Consequentemente, este uso indiferenciado contribuiu para o aumento dos danos ambientais <sup>(2)</sup> e desenvolvimento de resistências fisiológicas por parte do mosquito, a determinadas substâncias químicas neles incluídas. Neste sentido, a investigação tem vindo a centrar-se no desenvolvimento de compostos de origem vegetal com ação repelente e inseticida, procurando, essencialmente, substituir e/ou complementar a eficácia dos produtos químicos sintéticos já existentes. <sup>(22, 28)</sup>

#### - Outros métodos de controlo do mosquito

##### · Modificação genética do vetor

A modificação genética do *A. aegypti* envolve a emissão de mosquitos geneticamente modificados para uma determinada área, veículos de um transgene condicionalmente letal, com o fim de eliminar as populações locais dos vetores, em pequena escala. <sup>(29)</sup>

##### · Predadores naturais do vetor

A colocação de animais vivos, que se alimentam da larva, nos recipientes onde esta se encontra, constitui um método eficaz de eliminação direta do mosquito. Exemplo disso é o peixe *Poecilia reticulata*, copépodes e outros predadores naturais (larvas e ninfas de insetos, nemátodos, pequenos vertebrados). <sup>(30)</sup>

##### · Alternativas à resistência química

O controlo de crescimento dos vetores é também uma das apostas no controlo da doença. O desenvolvimento de resistência fisiológica por parte do *A. aegypti* L. aos inseticidas tradicionais (químicos sintéticos), e, particularmente aos larvicidas organofosforados, fez com que alguns estudos se focassem no estudo de alternativas aos compostos químicos. Um deles, dirigido por Belinato *et al* (2013), demonstrou a eficácia da utilização de inibidores da síntese de quitina (ex.: Triflumuron) como inseticida para o *Aedes aegypti* L., por perturbação do seu processo de metamorfose, levando à diminuição das populações de mosquitos desta espécie. <sup>(31)</sup>

### O uso de plantas no controlo do dengue

O controlo do vetor representa uma estratégia importante para a prevenção de epidemias. Contudo, no caso do dengue, sabe-se que o *A. aegypti* está a tornar-se resistente ao controlo químico por produtos sintéticos. A procura de repelentes mais seguros, mais eficazes, mais ecológicos e a um preço mais reduzido, têm despertado o interesse e

desenvolvimento de estudos com plantas espontâneas e subespontâneas, sobretudo com plantas aromáticas. <sup>(32-33)</sup>

#### Biopesticidas: um método eficaz de controlo do mosquito

Os biopesticidas (fitoquímicos) surgem como uma alternativa aos produtos químicos sintéticos devido à sua base vegetal, eficácia comprovada, baixo impacto ambiental e baixa toxicidade para o homem. Estudos recentes demonstram que alguns agentes fitoquímicos afetam a larva do *A. aegypti* L., começando pelo epitélio intestinal, seguindo-se o ceco gástrico e os túbulos de Malpighi. Um dos mecanismos naturais de controlo eficaz para este mosquito é o bioinsecticida BTI (*Bacillus thuringiensis israelensis*), que ataca a larva do mosquito e pode ser utilizado em reservatórios domésticos. Desta forma, os produtos de origem vegetal começam a ter cada vez mais presença viável no combate eficaz a doenças, como é o caso do dengue, não só pela erradicação do mosquito, mas também pelo baixo impacto ecológico e ambiental. <sup>(32)</sup>

#### Extratos brutos vegetais

A investigação concluiu que os extratos brutos vegetais podem ser ainda mais eficazes do que os compostos ativos isolados. Este facto deve-se ao sinergismo dos diferentes compostos presentes num só extrato, que podem, no seu conjunto, diminuir o desenvolvimento de resistência do *A. aegypti* L. (TABELA 2). No entanto, e tendo em conta a sustentabilidade dos recursos naturais vegetais, a utilização de plantas para estes fins deve respeitar alguns requisitos, tais como a sua abundância na natureza e a sua produção à escala industrial, para que não haja prejuízo do ecossistema.

#### Óleos essenciais e as suas atividades farmacológicas

Os óleos essenciais são misturas complexas de metabolitos secundários voláteis, produzidos pelas plantas aromáticas <sup>(34)</sup>. Isolados destas por destilação ou, excepcionalmente, por expressão (frutos cítricos), são insolúveis em água, embora possam conter constituintes parcialmente hidrossolúveis. Além disso, podem ser farmacologicamente ativos. No sentido de explorar alguma desta atividade, a equipa de investigação coordenada pelo Professor Sócrates Cavalcanti da Universidade Federal de Sergipe (Brasil), desenvolveu estudos com material vegetal para o controlo do *A. aegypti*. Num desses estudos foi verificado que os agentes larvicidas convencionais do *A. aegypti* L. são, na sua generalidade, insolúveis em água, sendo necessário reverter este processo para melhorar a sua eficácia e permitir que eliminem a larva do mosquito. Para tal, foi

| Autores, ano, referência                         | Desenho, Duração, Dosagens   | Resultado   |
|--|--|---|
| Ansari M, <i>et al</i> , 2000 <sup>(52)</sup>    | Avaliação da atividade larvicida e repelente do óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> contra diferentes espécies de mosquitos, entre os quais o <i>Aedes aegypti</i> .  | Foi observado que a aplicação de 3mL/m <sup>2</sup> de óleo essencial à superfície da água, onde se encontravam as larvas do mosquito, resultou em 90% de mortalidade em 24 horas. Para o mesmo estudo quando utilizados 3mL/m <sup>2</sup> e 4mL/m <sup>2</sup> houve mortalidade em 100% em 48 e em 24 horas, respectivamente. Além disso, o óleo essencial apresentou forte ação repelente contra mosquitos <i>Aedes aegypti</i> adultos, quando aplicado sobre a pele humana. |
| Amer A, <i>et al</i> , 2006 <sup>(54)</sup>      | Estudo dos efeitos larvicidas dos óleos essenciais de 41 plantas, entre as quais a <i>Mentha x piperita</i> , contra aos mosquitos dos gêneros <i>Aedes</i> , <i>Anopheles</i> e <i>Culex</i> larvae ( <i>Diptera</i> , <i>Culicidae</i> ).  | Os resultados deste estudo revelaram o potencial larvicida do óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> contra a larva do mosquito no estágio 3.   |
| Corpas, <i>et al</i> , 1991 <sup>(50)</sup>      | Avaliação da atividade larvicida e repelente contra o mosquito <i>A. aegypti</i> , do óleo essencial obtido a partir de plantas do gênero <i>Mentha</i> sp., onde se inclui a <i>Mentha x piperita</i> .   | O óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> revelou possuir atividade repelente e inseticida, ao criar uma barreira de vapor que impede o <i>A. aegypti</i> de contactar com a superfície protegida pelo produto.  |
| Kalaivani K, <i>et al</i> , 2012 <sup>(49)</sup> | Atividade biológica de óleos essenciais de plantas pertencentes às famílias <i>Lamiaceae</i> ( <i>Mentha x piperita</i> ) e <i>Zingiberaceae</i> contra o vetor do dengue, <i>Aedes aegypti</i>  | As taxas de mortalidade com 80 ppm de óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> foram elevadas relativamente a outros extratos testados em todos os estádios larvares e pupas de <i>Aedes aegypti</i> . A um nível de confiança de 95%, os valores correspondentes LC <sub>50</sub> e LC <sub>90</sub> foram de 47,54 e 86,54 ppm para <i>Mentha x piperita</i> , respectivamente.   |
| Kumar S, <i>et al</i> , 2011 <sup>(36)</sup>     | Estudo da eficácia do potencial larvicida e repelente do óleo essencial extraído das folhas de <i>Mentha x piperita</i> contra os estádios larvar e adulto de <i>Aedes aegypti</i> . A mortalidade larvar foi contabilizada 24 e 48h após a exposição das larvas ao óleo essencial e os valores de LC <sub>50</sub> e LC <sub>90</sub> calculados. | O óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> revelou um excelente atividade repelente contra o <i>Aedes aegypti</i> , tendo a aplicação resultado em 100% de proteção, até 150 minutos. A toxicidade do óleo aumentou em 11.8% quando o tempo de exposição passou a ser de 48horas. O número de picadas em relação ao controlo passaram de 1-2 para 8-9, respectivamente.   |

TABELA 2. Plantas com atividade repelente e/ou inseticida para o *Aedes aegypti* L.<sup>(32)</sup>

| Autores, ano, referência                      | Desenho, Duração, Dosagens  | Resultado   |
|---|---|---|
| Nair B, 2001 <sup>(41)</sup>                  | Avaliação da segurança da <i>Mentha x piperita</i> , particularmente do seu óleo essencial e extratos da folha.   | O óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> mostrou-se eficaz como para matéria-prima ou base de repelentes e inseticidas, não devendo a concentração de pulegona (hepatotóxica) exceder os 1%.  |
| Nerio L, et al, 2010 <sup>(55)</sup>          | Revisão 1956 - 2008. Atividade repelente de óleos essenciais, entre os quais a <i>Mentha x piperita</i>   | O óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> demonstrou possuir uma ligeira atividade repelente para insetos e artrópodes.  |
| Pathak N, et al, 2000 <sup>(58)</sup>         | Avaliação do potencial larvicida de óleos essenciais de plantas, incluindo a <i>Mentha x piperita</i> , contra a mosquitos vetores <i>Anopheles stephensi</i> , <i>Culex quinquefasciatus</i> e <i>A. aegypti</i> .   | O óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> mostrou toxicidade para a larva de <i>A. aegypti</i>   |
| Phasomkusolsil S, et al, 2010 <sup>(65)</sup> | Análise da atividade repelente de óleos de plantas medicinais contra <i>A. aegypti</i> , <i>Anopheles minimus</i> e <i>Culex quinquefasciatus</i> , com base no tempo de proteção e frequência da picada.   | Os óleo essenciais de diferentes plantas, quando combinados, podem atuar sinergisticamente e com maior ação. Neste estudo observou-se que tanto os óleos de <i>Mentha x piperita</i> como os da <i>Curcuma longa</i> possuem atividade repelente contra o <i>A. aegypti</i> .   |
| Sritabutra D, et al, 2011 <sup>(51)</sup>     | Avaliação do óleo essencial de plantas, incluindo a <i>Mentha x piperita</i> , como repelentes contra <i>Aedes aegypti</i> e <i>Anopheles dirus</i> . Foram aplicados 0,1 mL de óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> a 3-10 cm da área exposta no antebraço de um voluntário humano, de 30 em 30 minutos. | O óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> revelou ter um potencial repelente para um tempo de exposição inferior a 120 minutos contra o <i>A. aegypti</i> .  |
| Warikoo R, et al, 2011 <sup>(53)</sup>        | Avaliação do potencial ovicida de cinco óleos essenciais, incluindo o de <i>Mentha x piperita</i> contra as fêmeas adultas do <i>Aedes aegypti</i>  | O estudo revelou que a adição de óleo essencial de <i>Mentha x piperita</i> (100%, óleo puro) perturbou a colocação dos ovos, sendo que a utilização de 10% de óleo atua eficazmente em 97.5%. O estudo demonstrou ainda que, mesmo em baixas concentrações (1%), o óleo de <i>Mentha x piperita</i> causa mortalidade completa nos ovos. <sup>(53)</sup> Os mosquitos, na fase larvar, são alvos atraentes para os pesticidas, porque se reproduzem em água, interagindo facilmente com eles neste meio. |

TABELA 2. CONTINUAÇÃO.

necessário solubilizar esses agentes larvicidas utilizando metodologia eficaz, como é o caso dos detergentes assim como de técnicas mais promissoras que, para além de solubilizarem compostos vegetais em água, previnem a rápida volatilização dos mesmos, característica dos compostos aromáticos. Exemplo disso são as ciclodextrinas, uns glúcidos capazes de reter moléculas (ex.: óleo essencial com poder inseticida) no seu interior, formando com estas uma estrutura rígida hidrossolúvel, a fim de proporcionar a sua libertação lenta e prolongada no meio adequado. Outro exemplo ensaiado por esta equipa foi a microencapsulação, na qual o composto, neste caso vegetal (óleo essencial com poder inseticida), é lentamente solubilizado e posteriormente retido nas paredes do recipiente onde é aplicado. Deste modo, é possível manter o composto ativo (inseticida) no terreno por um período de tempo superior ao anteriormente conseguido.

### **Mentha x piperita L.**

O híbrido *Mentha x piperita* L., vulgarmente conhecido como hortelã-pimenta, é uma planta aromática subspontânea, bem conhecida e utilizada na medicina popular. É facilmente acessível em diferentes áreas do globo e principalmente em regiões de solo húmido. As suas propriedades repelentes e inseticidas justificam o excelente potencial para o controlo do mosquito vetor do dengue, *A. aegypti* L. Neste trabalho pretendeu-se avaliar o potencial interesse do seu óleo essencial, cujos compostos voláteis possuem uma significativa atividade repelente e inseticida contra o mosquito *A. aegypti* L. Além disso, demonstraram ser seguros para o meio ambiente e com baixa toxicidade para o homem. (30, 34-39)

### **Descrição botânica de *Mentha x piperita* L.**

A hortelã-pimenta é uma planta vivaz (hemicriptófito), herbácea e facilmente cultivada por via vegetativa por ser um híbrido estável e infecundo (21, 40). Os seus caules são eretos, quadrangulares e muito ramificados, chegando a atingir os 80 cm de altura, (41) sendo geralmente subglabros e com tonalidades purpúreas (42). As folhas, opostas entre si, são ovado-lanceoladas, subcordiformes e longamente pecioladas (42), com bordos recortados, de cor verde escura na parte superior e mais clara na inferior (FIGURA 2) (9). A inflorescência da planta possui numerosos verticilastros densos, com brácteas rudimentares que formam uma espiga terminal e oblonga, frequentemente interrompida e em agrupamentos de cor púrpura (41). O cálice, com cerca de 3-4 mm, é tubuloso, com tubo glabro e de dentes trian-

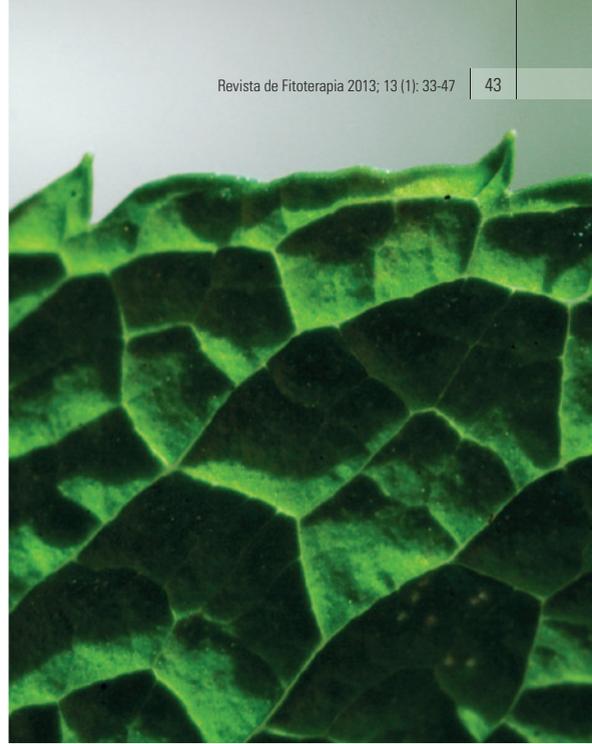


FIGURA 8. Folha de *Mentha x piperita*. Foto: B. Vanaclocha.

gulares-assovelados e ciliados (42). A corola, por sua vez, é rosa-lilacéa e estéril (42). As sementes, pouco frequentes, possuem um escasso poder germinativo e dão lugar a plantas com características diferentes. O odor é forte, aromático, agradável, mas intenso e penetrante, sendo muito semelhante ao do mentol, o composto mais abundante no óleo essencial, sendo também característico e permanente em toda a planta (41). O seu sabor é canforáceo, de início picante e depois refrescante (9). Como referido, esta planta é um híbrido, um híbrido triplo natural de *Mentha spicata* (*M. longifolia*/ *M. silvestris* L. x *M. rotundifolia*) x *Mentha aquatica* (41-43), pertencendo à família *Lamiaceae* (42). A *Mentha x piperita* L. difunde-se em duas subespécies semelhantes entre si: a menta-negra (*Mentha piperita* L. var. *officinalis* Solé Alta) com caules vermelho-violáceos, folhas lanceoladas, de cor verde escura e flores de cor violácea, sendo a mais cultivada por possuir maior produção de óleo essencial, embora seja de menor qualidade (41) e a menta-branca (*Mentha piperita* L. var. *officinalis* Solé) de altura média, com caules verdes, folhas mais claras que a menta negra e com flores esbranquiçadas e dotadas um óleo essencial de elevada qualidade. Esta subespécie é muito apreciada na indústria, mas com pouco rendimento em óleo essencial, tendo, por este motivo, sido posta de parte para fins industriais. (41)

### **Óleo essencial de *Mentha x piperita***

O óleo essencial das partes aéreas frescas e floridas de *Mentha x piperita* L. (13) é o produto da planta mais utili-

zado em fitoterapia. No entanto, também se usa a folha seca, inteira ou fragmentada que deve conter no mínimo 12 mL/kg de óleo essencial no fármaco inteiro e, no mínimo 9mg/kg de óleo essencial no fármaco fragmentado <sup>(44-45)</sup>. A comercialização deste óleo foi valorizada pela primeira vez em 1696, quando John Ray lhe deu o nome de *peppermint*. É um produto obtido por arrastamento pelo vapor de água das partes aéreas floridas e frescas da planta e solúvel em álcool e diclorometano. Trata-se de um líquido incolor, amarelo-claro ou amarelo-esverdeado claro, acumulado em numerosos tricomas na epiderme <sup>(34)</sup>. A Farmacopeia Portuguesa identifica este óleo pelas características físico-químicas, por cromatografia em camada fina e por determinação do perfil cromatográfico em fase gasosa. A Farmacopeia Europeia <sup>(46)</sup> inscreve o perfil cromatográfico para o óleo essencial de *Mentha x piperita* apresentado na TABELA 1. O óleo essencial de *Mentha x piperita* é constituído essencialmente por monoterpenos, cujas funções de defesa da planta o caracterizam como alelopático e antimicrobiano <sup>(33, 46)</sup>. Porém, é importante localizá-lo, visto que, irá influenciar a sua composição qualitativa e atividade farmacológica. A título de exemplo foi cientificamente comprovado que, o mentol (FIGURA 4) e o acetato de mentilo (FIGURA 7) surgem em maior quantidade nas partes maduras da planta, enquanto que, a mentona (FIGURA 5) e a isomentona (FIGURA 6), aparecem em níveis mais elevados

nas partes jovens da planta. Por sua vez, o mentofurano é encontrado nas partes floridas. <sup>(34)</sup>

- Repelência e poder inseticida do óleo essencial de *Mentha x piperita*

Vários estudos demonstraram a eficácia da atividade inseticida e repelente do óleo essencial de hortelã-pimenta, para o *A. aegypti*. Este facto deve-se às particularidades dos seus componentes, quer em conjunto quer isoladamente. A *Mentha x piperita* tem propriedades farmacológicas que justificam a sua utilização em fitoterapia, sendo também uma excelente ferramenta no controlo do mosquito vetor do dengue, devido ao facto de interferir diretamente no seu ciclo de vida <sup>(34-35)</sup>. Os resultados que caracterizam alguns dos referidos estudos são apresentados na TABELA 3.

- Outras atividades farmacológicas do óleo essencial de *Mentha x piperita*.

Além das referidas propriedades repelente e inseticida contra o *A. aegypti*, o óleo de hortelã-pimenta possui outras potencialidades. Num recente estudo, Freire *et al.*, verificaram que este apresentou uma boa atividade contra os seguintes fungos: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Colletotrichum gloesporioides*, *Colletotrichum musae*, *Fusarium oxysporum* e *Fusarium semitectum*. O estudo concluiu ainda que

| Planta Nome científico          | Parte da planta                 | Ação contra o <i>Aedes aegypti</i> L. <sup>(32)</sup>                  |
|---------------------------------|---------------------------------|--|
| <i>Tagetes minuta</i> L.        | Óleo essencial                  | Repelência, 90% de eficácia <sup>(32)</sup>                            |
| <i>Ferronia elephantum</i>      | Folhas: Extrato metanólico      | Repelência <sup>(32)</sup>   |
| <i>Murraya koenigii</i>         | Folhas: Extrato alcoólico       | Altamente tóxico e inseticida contra as larvas e pupas <sup>(20)</sup> |
| <i>Carica papaya</i>            | Sementes                        | Larvicida <sup>(59)</sup>  |
| <i>Senna alata</i>              | Folha e caule: Extrato          | Larvicida <sup>(60)</sup>  |
| <i>Sapindus emarginatus</i>     | Planta inteira: Extrato aquoso  | Imunossupressor e Biocida da larva e pupa <sup>(61)</sup>              |
| <i>Seseli diffusum</i>          | Sementes: Extrato etanólico     | Neurotóxico para a larva <sup>(62)</sup>                               |
| <i>Orthosiphon thymiflorus</i>  | Extrato bruto da planta         | Larvicida e Pupicida <sup>(63)</sup>                                   |
| <i>Hypericum carinatum</i>      | Extrato: Carifenona A e B       | Larvicida <sup>(60)</sup>  |
| <i>Acalypha alnifolia</i>       | Extrato bruto metabólico        | Tóxico, 24 horas após exposição <sup>(32)</sup>                        |
| <i>Cardiospermumhalicacabum</i> | Extrato bruto<br>Óleo essencial | Repelência dos constituintes isolados <sup>(64)</sup>                  |

TABELA 3. Seleção de estudos clínicos e revisões realizadas com o óleo essencial de *Mentha x piperita* L.

a atividade antifúngica resulta da ação dos componentes do óleo essencial, essencialmente o mentol, a mentona, o neomentol e a carvona <sup>(46)</sup>. A complementar o referido, Palacios *et al.* demonstrou que o óleo essencial de *Mentha x piperita* tem poder inseticida devido a um dos seus constituintes, o 1,8-cineol. Neste estudo, os valores obtidos e LC<sub>50</sub> foram de 24,1 (5,9 – 98,7) mg/dm<sup>3</sup> (95% CI) <sup>(56, 57)</sup>. Estes e outros estudos devem ser desenvolvidos e melhorados no sentido de identificar o/os compostos responsáveis por estas atividades biológicas.

### Conclusão

O dengue é uma doença infecciosa fatal que se tem alastrado por todo o globo, afetando grande parte da população residente em zonas endémicas e, mais recentemente, não endémicas. Neste sentido, têm sido adotadas medidas de controlo do principal vetor da doença, transmitida ao homem e ao animal através da sua picada subcutânea, o mosquito *Aedes aegypti* L. No entanto, estes métodos não têm sido suficientemente eficazes para justificar a erradicação pretendida da doença. Exemplo do referido, é a resistência que o vetor começa a manifestar em relação à utilização de produtos químicos sintéticos com atividade repelente e inseticida, constituindo assim uma preocupação global a nível da prevenção da picada. Além disso, estes produtos são tóxicos quer para o ambiente quer para o homem. Para dar resposta a esta questão, foram desenvolvidos estudos de avaliação da eficácia de utilização de compostos vegetais obtidos a partir de plantas e incluídos em meios de suporte de libertação controlada (inseticidas e repelentes) como métodos de controlo alternativo aos produtos químicos sintéticos para este fim. Uma das plantas das quais são extraídos os referidos compostos vegetais é a *Mentha x piperita* L. Os constituintes do seu óleo essencial revelou excelentes propriedades inseticidas quer a nível do ovo, da pupa, do mosquito adulto e principalmente da larva. Além disso, este produto da planta revelou atividade repelente contra o mosquito adulto. Desta forma, o óleo essencial de *Mentha x piperita* constitui e pode revelar-se uma ferramenta viável e eficaz na prevenção do dengue e erradicação do *A. aegypti*.

### Agradecimento

Após a elaboração deste artigo não poderia deixar de agradecer à excelente colaboração e revisão feitas pelo Professor Carlos Cavaleiro e pela Dra. Carla Varela, assim como à Professora Lígia Salgueiro, ambos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

### Referências bibliográficas

1. NTD. Uniting to Combat Neglected Tropical Diseases: Translating the London Declaration into Action. Novembro 2012. Disponível: <http://www.unitingtocombatntds.org/content/november-ntd-meeting>
2. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). <http://www.fiocruz.br>.
3. FIOCRUZ. *Aedes aegypti*, introdução aos aspectos científicos do vetor. Disponível: <http://auladengue.ioc.fiocruz.br/>
4. Schaffner F, Medlock J, Van W. Public health significance of invasive mosquitoes in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2013; 1: 1-8.
5. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH). Dengue fever. Disponível: <http://www.niaid.nih.gov/topics/Denguefever/understanding/pages/treatment.aspx>
6. Gubler D. Dengue viruses. In: Mahy BWJ, Van Regenmortel MHV. *Desk Encyclopedia of Human and Medical Virology*. Boston: Academic Press, 2010; 372-382.
7. Nevai A, Soewono E. A model for the spatial transmission of Dengue with daily movement between villages and a city. *Math Med Biol* 2013. doi: 10.1093/imammb/dqt002.
8. Tainchum K, Polsomboon S, Grieco J, et al. Comparison of *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) resting behavior on two fabric types under consideration for insecticide treatment in a push-pull strategy. *J Med Entomol* 2013; 50 (1): 59-68.
9. Carrington L, Seifert S, Willits N, Lambrechts L, Scott T. Large diurnal temperature fluctuations negatively influence *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) life-history traits. *J Med Entomol*. 2013; 50 (1): 43-51.
10. Carrington L, Armijos M, Lambrechts L, Scott T. Fluctuations at a Low Mean Temperature Accelerate Dengue Virus Transmission by *Aedes aegypti* L. *PLOS ONE* 2013; 7 (4): e2194.
11. Edillo F, Roble N, Otero N. The key breeding sites by pupal survey for Dengue mosquito vectors, *Aedes aegypti* L. (Linnaeus) and *Aedes albopictus* (Skuse), in Guba, Cebu City, Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2012; 43 (6): 1365-74.
12. Moore M, Sylla M, Goss L, Burugu MW, Sang RM, Kamau LW, et al. Dual African Origins of Global *Aedes aegypti* L. Populations Revealed by Mitochondrial DNA. *PLOS ONE* 2013; 7(4): e2175.
13. Chaves LF, Scott TW, Morrison AC, Takada T. Hot temperatures can force delayed mosquito outbreaks via sequential changes in *Aedes aegypti* L. demographic parameters in autocorrelated environments. *Acta Trop*. 2013. pii: S0001-706X(13)00062-4. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.02.025.
14. Mathew N, Ayyanar E, Shanmugavelu S, Muthuswamy K. Mosquito attractant blends to trap host seeking *Aedes aegypti* L. *Parasitol Res* 2013; 112 (3): 1305-12.
15. Vazeille M, Yébakima A, Lourenço-de-Oliveira R, Andriamahefazafy B, Correia A, Rodrigues JM, et al. Oral receptivity of *Aedes*

- aegyptiL. from Cape Verde for yellow fever, Dengue, and chikungunya viruses. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2013; 13 (1):37-40.
16. Souza W. Doenças negligenciadas. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, pp 56, 2010.
17. Werneck GL, Hasselmann ME, Gouvêa TG. Panorama dos estudos sobre nutrição e doenças negligenciadas no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2011; 16(1): 39-62.
18. <http://www.who.int/en/>
19. Bisset JA, Marín R, Rodríguez MM, Severson DW, Ricardo Y, French L, et al. Insecticide resistance in two *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae) strains from Costa Rica. *J Med Entomol* 2013; 50 (2): 352-61.
20. Suganya A, Murugan K, Kovendan K, Mahesh Kumar P, Hwang J. Green synthesis of silver nanoparticles using *Murrayakoenigii* leaf extract against *Anopheles stephensi* and *Aedes aegypti* L. *Parasitol Res* 2013; 112 (4):1385-97.
21. Cunha A, Teixeira F, Silva A, Roque O. Plantas na Terapêutica: Farmacologia e Ensaios Clínicos. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2007.
22. Rawani A, Banerjee A, Chandra G. Mosquito larvicidal and biting deterrence activity of bud of *Polianthes tuberosa* plants extract against *Anopheles stephensi* and *Culex quinquefasciatus*. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2012; 2 (3): 200-204.
23. <http://www.webmd.com>
24. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabha P, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent Dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. 2012; 380: 1559-1567.
25. CBN. Flocruz faz experiência em bairros do Rio com bactéria que bloqueia transmissão do vírus da dengue. Disponível: <http://cbn.globoradio.globo.com/cbn-rj/cbn-rj/2013/05/10/FIOCRUZ-FAZ-EXPERIENCIA-EM-BAIRROS-DO-RIO-COM-BACTERIA-QUE-BLOQUEIA-TRANSMISSAO-DO-VIR.htm>
26. Hughes H, Britton NF. Modelling the use of *Wolbachia* to control Dengue Fever transmission. *Bull Math Biol* 2013 ;75 (5): 796-818.
27. Turley A, Zalucki M, O'Neill S, McGraw E. Transinfected *Wolbachia* have minimal effects on male reproductive success in *Aedes aegypti* L. *Parasites & Vectors* 2013; 6: 36.
28. Manda H et al. Contact Irritant Responses of *Aedes aegypti* L. Using Sublethal Concentration and Focal Application of Pyrethroid Chemicals. *PLOS ONE* 2013; 7(2): e2074.
29. Legros M, Shah P, Palsomboon S, Chareonviriyaphap T, Castro-Llanos F, Morrison A, et al. Assessing the Feasibility of Controlling *Aedes aegypti* L. with Transgenic Methods: A Model-Based Evaluation. *PLOS ONE* 2012; 7(12): e52235.
30. Seng C, Setha T, Nealon J, Socheat D, Chantha N, Nathan M. Community-based use of the larvivirus fish *Poeciliareticulata* to control the Dengue vector *Aedes aegypti* L. in domestic water storage containers in rural Cambodia. *Journal of Vector Ecology* 2008; 33(1): 139-144.
31. Belinato T, Martins A, Lima J, Valle D. Effect of triflumuron, a chitin synthesis inhibitor, on *Aedes aegypti* L., *Aedes albopictus* and *Culex quinquefasciatus* under laboratory conditions. *Parasites & Vectors* 2013; 6: 83.
32. Kovendan K, Murugan K, Kumar P, Thiyagarajan P, William S. Ovicidal, repellent, adulticidal and field evaluations of plant extract against Dengue, malaria and filarial vectors. *Parasitol Res* 2013; 112: 1205-1219.
33. Drapeau J, Verdier M, Tourauda D, Kröckel U, Geierb M, Rose A, et al. Effective Insect Repellent Formulation in both Surfactantless and Classical Microemulsions with a Long-Lasting Protection for Human Beings. *Chemistry & biodiversity* 2009; 6: 934 947.
34. Santos S. Óleo essencial de *Mentha x piperita* L. *Campus* 1, 2011.
35. Ansari M, Vasudevan P, Tandon M, Razdan RK. Larvicidal and mosquito repellent action of peppermint (*Mentha x piperita* L.) oil. *Biores Technol* 2000; 71: 267-271.
36. Kumar S, Naim W, Radhika W. Bioefficacy of *Mentha x piperita* L. essential oil against Dengue fever mosquito *Aedes aegypti* L. *Asian Pac J Trop Biomed* 2011, 1 (2): 85-88.
37. Samarasekera R, Weerasinghe I, Hemalal K. Insecticidal activity of menthol derivatives against mosquitoes. *Pest Manag Sci* 2008; 64 (3): 290-5.
38. Pandey R, Kalra A, Tandon S, Mehrorea N, Singh H, Kumar S. Essential oils as potent source of nematicidal compounds. *Journal of Phytopathology* 2000; 148 (7-8): 501-502.
39. Cruz. DJS. Diagnostic Pathology of Emerging and Re-emerging Infectious Diseases. Yutaka Tsutsumi, MD. Guest Editor. Elsevier. 2007. 24(4).
40. Flora Digital, Jardim Botânico UTAD. Disponível: [http://jb.utad.pt/especie/mentha\\_x\\_piperita](http://jb.utad.pt/especie/mentha_x_piperita).
41. Nair B. Final report on the safety assessment of *Mentha piperita* (Peppermint) Oil, *Mentha Piperita* (Peppermint) leaf extract, *Mentha x Piperita* L. (Peppermint) Leaf, and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. *Int J Toxicol* 2001; 20(3): 61-73.
42. Cunha A, Ribeiro J, Roque O. Plantas aromáticas em Portugal: caracterização e utilização. Pp 146-147. 2ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2007.
43. Hill A. Economic Botany. 2nd Ed. New Delhi: Tata McGraw-Hill Publishing Company Ltd., 1974.
44. Farmacopeia Portuguesa, 9o Edição. Infarmed, 2008.
45. Farmacopeia Europea. 7.0, Volume 1, 2011.
46. Samarasekera R, Weerasinghe I, Hemalal K. Insecticidal activity of menthol derivatives against mosquitoes. *Pest M. Sci* 2008; 64(3): 290-5.
47. Cunha A, Farmacognosia e Fitoquímica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian: Serviço de Educação e Bolsas, 2007.
48. Freire M, Jham G, Dhingra O, Jardim C, Barcelos R, Valente V. Composition, antifungal activity and main fungitoxic components

of the essential oil of *Mentha piperita*L. *Journal of Food Safety* 2012; 32(1): 29-39.

49. Kalaivani K, Sengottayan S, Murugesan A. Biological activity of selected Lamiaceae and Zingiberaceae plant essential oils against the Dengue vector *Aedes aegypti*L. L. (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res* 2012; 110: 1261–1268.

50. Corpas et al. *Plantas Medicinales, Compendio de Biología Vegetal*. 2ª Edición. Fedicor. Colombia, 1991.

51. Sritabutra D, Soonwera M, Waltanachanobon S, Pongjai S. Evaluation of herbal essential oil as repellents against *Aedes aegypti* L. and *Anopheles dirus*. Peyton & Harrion, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2011; S124-S128.

52. Ansari M, Vasudevan P, Tandon M, Razdan R. Larvicidal and mosquito repellent action of peppermint (*Mentha piperita*) oil. *Biores Technol* 2000; 71: 267-271.

53. Warikoo R, Wahab N, Kumar S. Oviposition-altering and ovicidal potentials of five essential oils against female adults of the Dengue vector, *Aedes aegypti* L. L. *Parasitol Res* 2011; 109(4):1125-31.

54. Amer A, Mehlhorn H. Larvicidal effects of various essential oils against *Aedes*, *Anopheles*, and *Culex* larvae (Diptera, Culicidae). *Parasitology Research* 2006; 99 (4): 466-472.

55. Nerio L, Olivero-Verbel J, Stashenko E. Repellent activity of essential oils: A review. *Bioresource Technology* 2010; 101(1): 372–378.

56. Palacios S, Bertoni A, Rossi Y, Santander R, Urzúa A. Efficacy of essential oils from edible plants as insecticides against the house fly, *Musca domestica*L. *Molecules* 2009; 14: 1938-1947.

57. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils. A review. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46 (2): 446–475.

58. Pathak N, Mittal P, Singh O, Sagar D, Vasudevan P. Larvicidal action of essential oils from plants against the vector mosquitoes *Anopheles stephensi* (Liston), *Culex quinquefasciatus* (Say) and *Aedes aegypti* L. *International Pest Control* 2000; 42(2):53-55.

59. Nunes N, Santana L, Sampaio M, Lemos F, Oliva M. The component of *Caricacapaya* seed toxic to *Aedes aegypti*L. and the identification of tegupain, the enzyme that generates it. *Chemosphere* 2013.

60. Edwin P, Nyiutaha I, Essien A, Nnamdi A, Sunday E. Larvicidal effect of aqueous and ethanolic extracts of *Senna alata* on *Anopheles gambiae*, *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* L. *Pak J Pharm Sci* 2013; 26 (3): 561-6.

61. Koodalingam A, Mullainadhan P, Arumugam M. Immuno-suppressive effects of aqueous extract of soapnut *Sapindusemarginatus* on the larvae and pupae of vector mosquito, *Aedes aegypti* L. *Acta Trop* 2013; 126 (3): 249-55.

62. Kabir K, Choudhary L, Ahmed S, Tariq R. Growth-disrupting, larvicidal and neurobehavioral toxicity effects of seed extract of *Seselidiffusum* against *Aedes aegypti*L. (L.) (Diptera: Culicidae). *Ecotoxicol Environ Saf* 2013; 90: 52-60.

63. Mahesh Kumar P, Kovendan K, Murugan K. Integration of botanical and bacterial insecticide against *Aedes aegypti*L. and *Anophelesstephensi*.*Parasitol Res* 2013; 112 (2): 761-71.

64. Govindarajan M, Sivakumar R. Repellent properties of *Cardiospermumhalicacabum*L. (Family: Sapindaceae) plant leaf extracts against three important vector mosquitoes. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012; 2 (8): 602-607.

65. Phasomkusolsil S, Soonwera M. Insect repellent activity of medicinal plant oils against *Aedes aegypti*L., *Anopheles minimus* and *Culex quinquefasciatus* say based on protection time and biting rate. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41(4):831-840.