



Levantamento de plantas medicinais com atividade anti-trypanosoma cruzi

Natja Araújo Alves¹, Michelline do Vale Maciel^{2*}, Rafael Barros Gomes da Câmara³

Resumo

A doença de Chagas é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e é considerada um problema de saúde pública. Os medicamentos atualmente em uso como terapia antiparasitária são o benznidazol e nifurtimox, e eficazes nos casos agudos, congênitos e na reativação devido à imunossupressão, no entanto, o tratamento é frequentemente interrompido devido a seu curso prolongado e vários efeitos adversos. Este estudo teve como objetivo analisar pesquisas com ação anti-*T.cruzi* de óleos essenciais e/ou extratos vegetais, como provável agente terapêutico para o tratamento da doença de Chagas. A pesquisa foi realizada nas bases de dados ScienceDirect, Scientific Electronic Libraty Online (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde, Instituto Nacional de Saúde (PUBMED) e acadêmico do Google, utilizando os descritores em inglês e português: doença de Chagas, plantas medicinais, extratos vegetais e óleos essenciais. Selecionou-se artigos publicados entre os anos de 2005 a 2020. Nesta revisão, foram encontrados 30 artigos científicos que descrevem pesquisas com *T. cruzi* nas plataformas pesquisadas. Dos 30 artigos, 29 eram contra as formas epimastigota, amastigota e/ou tripomastigota de *T. cruzi in vitro* e 1 trabalho realizado exclusivamente *in vivo* em camundongos parasitados. Trabalhos *in vitro* totalizaram o uso de 55 espécies de plantas nessas pesquisas. Esses dados mostram que a maioria das pesquisas em plantas medicinais e seus compostos são testes *in vitro* e muitos compostos têm seus mecanismos de ação desconhecidos.

Palavras-chave: *Trypanosoma cruzi*, Fitoterapia, Tratamento.

Survey of medicinal plants with crossed anti-hispanosoma activity. Chagas disease, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, is considered a public health problem. The drugs currently in use as antiparasitic therapy in CD, benznidazole and nifurtimox, are effective in the acute cases, in congenital cases, and in reactivation due to immunosuppression, however, treatment is often discontinued due to a required prolonged course and various adverse effects. This study aimed to analyze research evaluating the anti-*T.cruzi* action of essential oils and / or plant extracts, as a probable therapeutic agent for the treatment

¹ Egressa da Residência Multiprofissional em Atenção Básica UFRN/EMCM, Caicó, RN, Brasil, natjaalves@gmail.com

² Docente UFRN/EMCM, Caicó, RN, Brasil. correspondência: michellinevet@gmail.com

³ Docente UFRN/EMCM, Caicó, RN, Brasil, rafael_bgc@yahoo.com.br



of Chagas disease. The research was conducted in the databases ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Virtual Health Library, National Institute of Health (PUBMED) and Google academic, using the descriptors in English and Portuguese: Chagas disease, medicinal plants, plant extracts, essential oils. Only published articles from 2005 to 2020 were selected. In this review, we found 30 scientific articles describing research with *T. cruzi* in the researched platforms. Of the 30 articles, 29 were against the epimastigote, amastigote and/or trypomastigote forms of *T. cruzi* *in vitro* and 1 work performed exclusively *in vivo* in parasitized mice. *In vitro* studies totaled the use of 55 plant species in these surveys. These data show that most research on medicinal plants and their compounds is *in vitro* testing and many compounds have their unknown mechanisms of action.

Keywords: *Trypanosoma cruzi*, Phytotherapy, Treatment.

1. Introdução

1.1. Doenças de Chagas

A tripanossomíase americana é uma protozoose causada pelo *Trypanosoma cruzi* (CHAGAS, 1909) (HENAO-MARTINEZ et al., 2019) de grande importância médico/social na América Latina (OPAS, 2016). Existem cerca de 15 a 18 milhões de pessoas infectadas no mundo e aproximadamente 100 milhões estão em risco potencial de infecção. Estima-se que 14.000 pessoas morrem da doença a cada ano em todo o mundo (SCHMUNIS & YADON, 2010).

O ciclo do parasito envolve vertebrados e invertebrados. Os principais reservatórios são mamíferos como cães, gatos, gambás, tatus, preás e mocós (RASSI; MARIN-NETO, 2010). A doença é transmitida por vetores da subfamília Triatominae (COURA, 2013), também conhecidos como triatomíneos ou bicudo, chupança, barbeiro, procoτό, tendo seu nome popular variado conforme a região. (BARBOSA-SILVA et al., 2016). As formas parasitárias deste protozoário no hospedeiro vertebrado são amastigotas (presente nos tecidos) e tripomastigotas (no sangue), a

forma epimastigota ocorre no inseto vetor (RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Dentre os principais mecanismos de transmissão da doença de Chagas (DC) tem-se a transmissão vetorial (FIDALGO et al., 2018), transfusão de sangue (CARDOSO et al., 2018), oral (SANTANA et al., 2019), placentária ou congênita e através do canal do parto (KEMMERLING et al., 2018). Formas de transmissão secundárias e menos frequentes, são transplante de órgãos de doadores infectados pelo parasita (COSTA et al., 2018), os acidentes de laboratório, manejo de animais infectados, ingestão de carne crua de animais infectados, a transmissão por via sexual e, excepcionalmente, por infecção induzida. (COURA, 2007; ARAS et al., 2003). A transmissão vetorial já foi considerada o meio de transmissão de maior relevância epidemiológica desta doença (FIDALGO et al., 2018), no entanto, atualmente a transmissão vetorial foi reduzida aqui no Brasil, devido aos avanços tecnológicos utilizados nas ações do controle de vigilância epidemiológica, e estratégias sistematizadas de combate ao vetor, instituídas a partir de 1975, com alcance da cobertura da área



endêmica no ano de 1983, que desencadeou a interrupção da transmissão da Doença de Chagas (DIAS et al., 2016). Este mesmo autor relata que no Brasil, nos últimos anos tem sido descritos em alguns estados, surtos ou microepidemias que ocorreram principalmente no Rio Grande do Sul, Pará, Paraíba, Santa Catarina, Bahia e Ceará por transmissão oral, o que corrobora com que foi publicado pelo II Consenso Brasileiro de Doença de Chagas (2015), que descreve que nos últimos anos a transmissão oral tem sido a forma mais frequente de infecção seguida pela transmissão vetorial.

O período de incubação da doença varia entre uma e três semanas, mas já foram registrados casos com apenas quatro a cinco dias. Clinicamente a DC se apresenta duas formas bastante distintas: Fase Aguda e Fase Crônica. A fase aguda corresponde ao período em que os tripomastigotas se encontram circulantes. Inicia-se quando o parasito penetra no vertebrado, apresentando sintomatologia de oito a dez dias que se caracteriza por febre, sensação de fraqueza, poliadenite, aumento do fígado e do baço (BRASIL, 2017). O sinal de Romaña, também chamado de complexo oftalmoganglionar, se desenvolve rapidamente após a penetração de *T. cruzi* pela conjuntiva e é caracterizado por edema bipalpebral indolor unilateral, conjuntivite, inflamação da glândula lacrimal e linfadenopatia local. Pode ocorrer também o “Chagoma”. Os chagomas (complexos de adenopatia cutânea) são lesões violáceas do tipo furúnculo que são acompanhadas por adenopatia regional, endurecimento e edema central discreto. Essas

lesões correspondem ao local de entrada do parasita e podem durar várias semanas (LUPI et al., 2009). Também podem surgir formas mais graves como quadros de miocardite, aumento da área cardíaca e sinais de insuficiência circulatória, como também casos de meningoencefalite aguda. A fase crônica é subdividida em crônica assintomática (forma indeterminada ou latente) e crônica sintomática. A forma indeterminada ou latente caracteriza-se por inexistência de achados clínicos e laboratoriais. A forma indeterminada é mais frequente entre pacientes crônicos, representando 50 a 70% dos casos nas áreas endêmicas da tripanossomíase americana no Brasil (BRASIL, 2017). Na fase crônica sintomática, os portadores da doença podem apresentar complicações relacionadas ao sistema cardiovascular (MARTINEZ et al., 2019) e digestivo (megacólon e megaesôfago) (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018), que se devem às mudanças anatômicas ocorridas no miocárdio e no tubo digestivo devido a processos inflamatórios (BRASIL, 2017).

1.2. Problemas Relacionados a Medicamentos Convencionais em Pacientes com Doença de Chagas

Segundo BRASIL (2016), o tratamento etiológico da DC tem como objetivos curar a infecção, prevenir lesões orgânicas ou sua evolução e diminuir a possibilidade de transmissão de *T. cruzi*. O Benznidazol (BZN) e o Nifurtimox (NFX) estão disponíveis para o tratamento da doença. Eles requerem tratamento prolongado (60 a 90 dias) e são considerados eficazes para infecções agudas (incluindo



recém-nascidos ou bebês com transmissão congênita), casos de reativação durante a fase crônica, pacientes crônicos e mulheres infectadas em idade fértil (administrados concomitantemente com métodos contraceptivos) (KRATZ et al., 2018).

Segundo BEZERRA (2012), existem algumas combinações medicamentosas para o tratamento da DC as quais devem sofrer adaptações de acordo com a observações de seus efeitos colaterais. Dentre estas associações entre medicamentos estão Nifurtimox e o Benzonidazol associados entre si ou a medicamentos como o Cetoconazol, Alopurinol, Fluconazol ou Itraconazol. O Nifurtimox (NF) e o Benzonidazol (BNZ) atuam produzindo radicais livres que lisam o parasita, assim, pacientes acometidos pelo *Trypanosoma cruzi* não dispõem de muitas alternativas eficazes no tratamento da enfermidade (BERN, 2011), contudo, tanto o Nifurtimox como o Benzonidazol estão associados a uma alta frequência de efeitos colaterais (PINAZO et al., 2013). O uso de Nifurtimox está associado a distúrbios gastrointestinais como vômitos, náuseas, e dores abdominais em até 30% dos pacientes. Além disso, também são associados ao uso deste medicamento sintomas neurológicos e distúrbios psiquiátricos (WEISS LOIUS et al., 2011 citado por BERMUDEZ et al., 2016) A aplicação clínica do BNZ demanda atenção por causa do aparecimento de reações adversas, incluindo dermatites, prurido, dor de cabeça, dor musculares (PEREIRO, et al., 2018), anorexia, alterações psíquicas, manifestações digestivas, hipersensibilidade, linfadenopatia, dentre outras

(SCARIM et al., 2018). PONTES et al., 2010 avaliaram a ocorrência de reações adversas em pacientes com Chagas em tratamento com BNZ em Fortaleza-CE e observaram que dos 32 pacientes estudados, 28 apresentaram algum tipo de reação adversa sendo que os sintomas mais frequentes descritos foram: prurido, parestesia, astenia, rash cutâneo e descamação da pele. Além disso, alguns pacientes tiveram que suspender o tratamento ou desistiram dele.

Neste contexto, diversos estudos têm sido realizados para a descoberta de novas substâncias com potencial terapêutico sobre o *T. cruzi*. Há diversos anos, a via biosintética do ergosterol, devido sua importância em tripanossomatídeos, vem sendo estudada com uma fonte promissora de alvos para quimioterapia contra a DC. Nestes parasitas o ergosterol é o principal componente cuja função é fornecer estrutura e funcionalidade às membranas além de auxiliá-lo em sua multiplicação. Segundo LEPESHEVA et al., (2010) o esterol constitui um alvo atraente para o desenvolvimento de medicamentos. Neste contexto, um trabalho realizado por VILLALTA & RACHAKONDA, 2019 descreveu as principais enzimas relacionadas a via do ergosterol e que podem ser alvo para a pesquisa de novas drogas para a DC. Dentre as enzimas descritas no trabalho destaca-se a 14 α -Demetilase, enzima mais estudada, enquanto a Escaleno Sintase foi a menos estudada desta via. Trabalhos foram realizados com base na estrutura das 14 α -desmetilases e o VNI ((R)-N-(1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethyl)-4-(5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-



yl)benzamida), é o primeiro medicamento experimental para o tratamento da doença que foi complexado com o sítio ativo da estrutura 14 α -demetilase, bloqueando irreversivelmente a atividade desta enzima. Com relação a outras enzimas descritas no trabalho, tem-se a enzima esterol 24-C-metiltransferase que também foi estudada, porém, são necessários mais pesquisas a fim de se melhorar tanto a atividade como a seletividade dos compostos estudados. Foram realizados estudos com a enzima Farnesil Difosfato Sintase e os trabalhos a descrevem como um potencial alvo terapêutico através do mecanismo de ação inibitório dos bifosfatos contra a enzima do parasita, no entanto, ainda há falta de estudos farmacocinéticos sobre estes compostos. Outros alvos terapêuticos citados por esta revisão incluem a Crizipaina, o citocromo b, as ciclofilinas as anidrases carbonicas e abordagens fenotípicas (que envolvem a triagem de inibidores de crescimento diretamente contra o parasita intacto, geralmente em uma cultura *in vitro*). Os autores do trabalho acreditam que explorar tanto a via do ergosterol quanto a descoberta de medicamentos usando abordagens fenotípicas seja em paralelo ou sinergicamente terão um impacto significativo no tratamento de DC no futuro próximo, no entanto, KRATZ (2019) ressalta que apesar das abordagens fenotípicas continuarem sendo foco principal de descoberta de novas drogas para a DC, e numerosos compostos potenciais terem sido identificados através desta técnica, muitos poucos deles progrediram nos testes pré-clínicos e/ou clínicos da doença.

As plantas e os extratos vegetais constituíam os principais recursos terapêuticos até o século XIX e mesmo depois, com o grande avanço ocorrido a partir da segunda metade do século XX, as plantas ainda se apresentam como destaque para a manutenção da vida e da saúde, sobretudo em países em desenvolvimento (FIRMO et al., 2011).

Dentre as modalidades de medicina integrativa, tais como a acupuntura e técnicas manuais, a fitoterapia é a que mais cresce nos últimos anos, ganhando espaço de modo complementar às terapias medicamentosas alopáticas. Um dos fatores que mais contribui para esse crescimento é a evolução dos estudos científicos, químicos e farmacológicos (SANTOS et al., 2011). Antes, a eficácia das plantas era comprovada pelo uso popular, transmitido de uma geração para outra, mas atualmente com o desenvolvimento da química, foram isolados muitos princípios ativos, realizando-se pesquisas e estudos pré-clínicos e clínicos, atestando a eficácia e segurança dos fitoterápicos (FIGUEiredo et al., 2014).

Os estudos em fitoterapia possibilitam outras formas de tratamento, fazendo com que o profissional em saúde possa propor outras alternativas que não seja apenas o uso de medicamentos sintéticos. Já o usuário tem o direito de escolher qual proposta prefere para tratar sua enfermidade, além de contribuir para suprir a carência de medicamentos nos serviços (SANTOS et al., 2011). O Sistema Único de Saúde (SUS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhecem o uso de plantas medicinais com fins terapêuticos e



asseguram o emprego desses fitoterápicos na Atenção Básica de Saúde. Nessa perspectiva, foram criadas no Brasil, políticas com o intuito de inserção de práticas integrativas e complementares de cuidado no sistema de saúde, objetivando suprir as carências medicamentosas de suas comunidades. Dentre essas políticas, destacam-se a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPF) e a Política Integrativa e Complementares (PNPIC) que visam o acesso seguro e a utilização racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, assim como a promoção da saúde de forma eficaz e segura (BRASIL, 2016; MATTOS et al., 2018).

Segundo GURIB-FAKIM (2006) citado por MACHADO et al., 2010, a avaliação da atividade anti-parasitária de extratos vegetais é relevante, especialmente na busca de seus componentes químicos, uma vez que estes extratos oferecem uma grande diversidade de composições e componentes, a maioria deles não disponíveis ainda comercialmente e estruturalmente difíceis de sintetizar, o que tem levado, nos últimos anos, um renovado interesse na busca por produtos naturais com potencial anti-parasitário.

Quando relacionamos pesquisas utilizando o *T. cruzi* e plantas medicinais, observa-se que diversos trabalhos têm sido realizados neste aspecto, especialmente *in vitro*, testando-se extratos e/ou óleos essenciais bem como seus constituintes sobre as formas amastigotas, tripomastigotas e epimastigotas do parasita (AZEREDO et al., 2014; SANDJO et al., 2016; UENO et al., 2018; EFFERTH & NAß et al., 2018).

Dentro deste contexto, baseado no fato de que o tratamento da doença é realizado com Nifurtimox e/ou Benznidazol, e que essas drogas apresentam mecanismos de ação semelhantes, que podem ocasionar diversos efeitos colaterais e, partindo do que foi descrito por ABAD-FRANCH (2010), de que o Ministério da Saúde tem um papel indutor fundamental, no fortalecimento e sustentabilidade do Programa Nacional de Controle da DC, no sentido de possibilitar que evidências científicas, sejam aplicadas nas diferentes realidades do SUS, garantindo garantir a sustentabilidade do financiamento de pesquisas para controle e prevenção da doença no Brasil, este trabalho objetivou compilar e analisar as pesquisas realizadas no Brasil, avaliando a ação anti-*T. cruzi* de óleos e/ou extratos de plantas para o tratamento da Doença de Chagas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho, foi realizada uma busca por artigos, avaliando extratos vegetais e/ou óleos essenciais anti-*Trypanosoma cruzi* através da base de dados: ScienceDirect, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), National Institute of Health (PUBMED) e Google acadêmico, utilizando os descritores em português e inglês: Doença de Chagas, Plantas medicinais, Extratos de plantas, Óleos essenciais, disponíveis entre os anos de 2005 a 2019. Os trabalhos onde não houve eficácia dos extratos ou óleos essenciais sobre o parasito não foram incluídos neste artigo.



3. RESULTADOS

Pesquisas com plantas com atividade tripanocida sobre Trypanosoma cruzi

Os extratos naturais têm sido empregados como alternativa no tratamento de várias doenças infecciosas e parasitárias ao longo dos anos. A OMS estima que 80% da população mundial faz uso das plantas com atividade medicinal para tratar os males que as atingem (ROSA et al., 2011). A elevada ocorrência de efeitos colaterais, provocada pelas drogas sintéticas e muitas vezes a ineficácia do tratamento convencional, tem aumentado o interesse pela busca por compostos naturais. O avanço nas pesquisas com fitoterápicos tem como objetivo encontrar moléculas ativas com baixa toxicidade, aliado à redução do custo da sua produção (BORGES, 2012).

O interesse em encontrar novas drogas relacionadas ao tratamento da DC, tem levado pesquisadores a estudar diversas famílias de plantas com suposta atividade Tripanocida. Foram encontrados nesta revisão **30 trabalhos científicos** relatando pesquisas com *T. cruzi* dentro das plataformas pesquisadas, destes, **29 trabalhos** foram contra as formas epimastigotas, amastigotas e/ou tripomastigotas de *T. cruzi in vitro* e **1 trabalho** realizado exclusivamente *in vivo* em camundongos parasitados. A **Tabela 1** mostra as pesquisas nas quais foram realizados os testes *in vitro* utilizando-se extratos vegetais e/ou óleos essenciais de plantas de diversas famílias sobre este parasita.

A partir dos dados descritos nos trabalhos apresentados na Tabela 1, adicionamos os resultados dos testes químicos

realizados com os extratos/óleos essenciais a fim de identificar seus constituintes majoritários descritos em algumas destas pesquisas.

A partir da Tabela 1, pode-se observar que a maioria dos trabalhos publicados utilizam as formas tripomastigotas e epimastigotas do *T. cruzi* e há uma grande variedade de extratos vegetais testados, assim como óleos essenciais, totalizando 55 plantas das mais variadas espécies.

OBBO et al., 2019 avaliaram a atividade anti-*Plasmodium* e tripanocida de extratos de plantas da flora da Uganda e atestaram que o extrato diclorometano de folhas e sementes de *B. adoensis*, o extrato éter de petróleo e o extrato hexânico de sementes de *K. anthothea*, o extrato diclorometano do caule de *M. foetida* e o extrato éter de petróleo das partes aéreas de *S. pinata* possui atividade contra *T. cruzi*. Estes autores concluíram que as variações das atividades apresentadas por estes extratos sobre os parasitas no trabalho poderiam ser devido a diferentes mecanismos de ação dos extratos, influência das células do hospedeiro, e a quantidade dos princípios ativos dos extratos.

MUGANZA et al., (2016), demonstrou a atividade tripanocida de diversos extratos da planta *G. suaveolens* sobre *T. cruzi* e a partir de seus resultados os pesquisadores isolaram da casca da raiz desta planta, o composto "Polycarpol 1" que apresentou uma atividade tripanocida maior que o Benzonidazol. Os autores ainda descrevem que trabalhos plantas do gênero *Greenwayodendron* possuem constituintes biotivos tais como alcalóides, acetogeninas, e terpenos. Com relação ao



trabalho *in vivo* realizado por HERZOG-SOARES et al., (2006), foram testados os extratos etanólicos de *S. adstringens*, *S. polyphyllum* e de *C. brasiliense* fornecidos por via oral em animais infectados com as

formas tripomastigotas de *T. cruzi* e controle, sendo avaliado se houve diminuição da parasitemia destes animais quando comparado ao grupo não parasitado.

Tabela 1 - Pesquisas brasileiras com plantas medicinais que apresentaram atividade Tripanocida *in vitro*.

Nome Científico	Nome Popular	Extrato/Parte da planta utilizada	Forma do parasita	Referência
<i>Alpinia speciosa</i>	Colônia	Óleo essencial/Folhas	Epimastigotas	PEREIRA et al., 2018
<i>Artemisia mexicana</i>	Artemísia	Extrato metanólico/ Partes aéreas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014
<i>Artemisia pedemontana</i>	-	Óleo essencial/Partes aéreas	Epimastigotas	SAINZ et al., 2019
<i>Baccharoides adensis</i>	-	Extrato diclorometano/Folhas Extrato diclorometano/sementes	Tripomastigotas	OBBO et al., 2019
<i>Castela texana</i>	-	Extrato metanólico/ Folhas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Mastruz (Erva de Sta. Maria)	Óleo essencial/Folhas	Tripomastigotas Epimastigotas	BORGES, 2012
<i>Cinnamomum verum</i>	Canela	Adquirido comercialmente	Tripomastigotas, epimastigotas e amastigotas	AZEREDO et al., 2014
<i>Copernicia prunifera</i>	Carnauba	Extrato hexânico/Não informado	Tripomastigotas	ALMEIDA et al., 2016
<i>Croton linearis</i>	Rosemary	Extrato etanólico/Folhas	Tripomastigotas	DÍAZ et al., 2019
<i>Cymbopogon citratus</i>	Capim limão	Extrato metanólico/ Partes aéreas Extrato hidroalcoólico/Folhas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014 LUIZE et al., 2005
<i>Eryngium heterophyllum</i>	-	Extrato metanólico/ Partes aéreas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014
<i>Eugenia brejoensis</i>	-	Óleo essencial/Folhas	Tripomastigotas, epimastigotas e amastigotas	SOUZA et al., 2017
<i>Eugenia klotzschiana</i>	Pêra do cerrado	Óleo essencial/Flores	Tripomastigotas	CARNEIRO et al., 2017
<i>Eugenia uniflora</i>	Pitanga	Adquirido comercialmente	Epimastigotas	AZEREDO et al., 2014



		Extrato Etanólico/Folhas		SANTOS et al., 2012
<i>Greenwayodendron suaveolens</i>	-	Extrato etanólico/raiz Extrato diclorometano/raiz Extrato éter de petróleo/fruto Extrato éter de petróleo/Folhas Extrato éter de petróleo/caule Extrato metanólico/caule	-	MUGANZA et al., 2016
<i>Guazuma ulmifolia</i>	Mutamba	Extrato etanólico/Folhas	Epimastigotas	CALIXTO JÚNIOR et al., 2016
<i>Haematoxylum brasiletto</i>	-	Extrato metanólico/Cascas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014
<i>Hyptis fruticosa</i>	Begonia	Óleo essencial de folhas	Tripomastigotas, epimastigotas e amastigotas	SOUZA et al., 2017
<i>Hyptis pectinata</i>	Alfazema Brava			
<i>Hypenia salzmanii</i>	-			
<i>Khaya anthotheca</i>	Mogno Africano	Extrato éter de petróleo/sementes Extrato hexânico de sementes	Tripomastigotas	OBBO et al., 2019
<i>Lantana camara</i>	Chumbinho	Óleo essencial/Folhas	Epimastigotas	BARROS et al., 2016
<i>Lippia graveolens</i>	-	Extrato metanólico/Folhas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014
<i>Lippia macrophylla</i>	-	Óleo essencial/Folhas	Tripomastigotas, epimastigotas e amastigotas	SOUZA et al., 2017
<i>Lippia origanoides</i>	-	Óleo essencial/Folhas	Tripomastigotas, epimastigotas e amastigotas	BORGES, 2012
<i>Lippia sidoides</i>	Alecrim Pimenta	Óleo essencial/Folhas	Tripomastigotas, epimastigotas e amastigotas	BORGES, 2012
<i>Manilkara subsericea</i>	Maçaramduba	Extratos etanólicos/ folhas e caule	Epimastigotas	FARIA et al., 2017
<i>Marrubium vulgare</i>	Erva Virgem	Extrato metanólico/Partes aéreas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014
<i>Matricaria chamomilla</i>	Camomila	Extrato hidroalcoólico/Flor	Epimastigotas	LUIZE et al., 2005



<i>Mentha arvensis</i>	Hortelã Japonesa	Extrato Etanólico/Folhas	Epimastigotas	SANTOS et al., 2012
<i>Mormodica foetida</i>	-	Extrato diclorometano/caule	Tripomastigotas	OBBO et al., 2019
<i>Melissa officinalis</i>	Erva Cidreira	Óleo essencial/ Não informado	Epimastigotas	COSTA et al., 2016
<i>Myrocarpus frondosus</i>	Cabreúva	Adquirido comercialmente	Epimastigotas	AZEREDO et al., 2014
<i>Neomitranthes obscura</i>	Pitanga da restinga	Extrato etanólico/Caule	Epimastigotas	FARIA et al., 2017
<i>Ocimum gratissimum</i>	Alfavaca	Óleo essencial/Folhas	Tripomastigotas e amastigotas	BORGES, 2012
<i>Ocotea ceanothifolia</i>	-	Extrato etanólico/Folhas	Tripomastigotas	FERNANDES et al., 2016
<i>Ocotea guianensis</i>	-	Extrato etanólico/Galhos		
<i>Operculina hamiltonii</i>	Batata de purga	Infusão liofilizada/ Tubérculos	Epimastigotas	BITU et al., 2017
<i>Phania matricarioides</i>	Camomila branca	Óleo essencial/Partes aéreas	Amastigotas	GUTIERREZ et al., 2019
<i>Persea americana</i>	Abacate	Extrato metanólico/Folhas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014
<i>Physalis angulata</i>	Camapum	Extrato etanólico/Caule	Tripomastigotas e epimastigotas	MEIRA et al., 2015
<i>Pilocarpus spicatus</i>	Jaborandi	Extrato hexânico e metanólico/Folhas Extrato metanólico/Raízes	Epimastigotas	SILVA et al., 2014
<i>Piper cubeba</i>	Cubeba	Óleo essencial/adquirido comercialmente	Tripomastigotas e amastigotas	ESPERANDIM et al., 2013
<i>Piper jericense</i>	-	Extratos etanólico, benzênico, Diclorometano/Folhas	Epimastigotas	GARCÍA-HUERTAS et al., 2018
<i>Piper regnellii</i>	Pariparoba	Extrato hidroalcolólico/Folhas	Epimastigotas	LUIZE et al., 2005
<i>Psidium brownianum</i>	Araçá de Veado	Extrato aquoso por decocção/ Folhas Extrato aquoso por Infusão/ Folhas Extrato hidroalcolólico/ Folhas	Epimastigotas	MACHADO et al., 2018
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Alecrim de Cheiro	Óleo essencial/Folhas	Epimastigotas	PEREIRA et al., 2017
<i>Ruta chalepensis</i>	Arruda	Extrato metanólico/Folhas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014



<i>Schinus molle</i>	Aroeira Salsa	Extrato metanólico/ Partes aéreas	Epimastigotas	MOLINA-GARZA et al., 2014
<i>Schkuhria pinnata</i>	Azureta	Extrato éter de petróleo/partes aéreas	Tripomastigotas	OBBO et al., 2019
<i>Spiranthera odoratissima</i>	Manacá do Ser-rado	Extrato acetato de etila/ Folhas	Epimastigotas	ALBERNAZ et al., 2010
<i>Stevia aristata</i>	-	Extrato diclorometano/ Partes aéreas	Epimastigotas	BEER et al., 2016
<i>Stevia satureiifolia</i>	-			
<i>Tradescantia sillamontana</i>	Veludo Branco	Extrato hidroalcoólico/Raízes	Tripomastigotas	ESTEVAM et al., 2016
<i>Turnera ulmifolia</i>	Chanana	Extrato Etanólico/Folhas	Epimastigotas	SANTOS et al., 2012

Os pesquisadores observaram que houve interferência na parasitemia dos animais que receberam o extrato de *S. adstringens* e *S. polyphyllum* e que estes extratos podem representar uma fonte de substâncias ativas contra o *T. cruzi*. Sabe-se que estas plantas são ricas em Ácido gálico, catequinas, polifenóis, taninos hidrolisáveis e condensados (SOUZA-MOREIRA et al., 2018). No trabalho realizado por FARIA et al., (2017), com os extratos etanólicos de folhas e caule de *M. subsericea* e extrato etanólico do caule de *N. obscura* observou-se que quando comparou-se a ação do Benzonidazol à quercetina e a myrcetina isolada dos extratos testados, estes compostos apresentaram uma melhor eficácia terapêutica sendo portanto, fortes candidatos a novos estudos como drogas tripanocidas. Os autores concluem que são necessários estudos para avaliar seus possíveis mecanismos de ação, no entanto, relatam que compostos como a quercetina e a myrcetina podem induzir a atividade pro-oxidante causando efeito tripanocida ou antioxidante para proteger a célula hospedeira do estresse oxidativo. Adicionalmente, Uma pesquisa realizada por

GARCÍA-HUERTAS et al., (2018), isolou do extrato acetato de etila da planta *Piper jericóense*, uma nova ligana que foi posteriormente testada *in vitro* e *in vivo* sobre o parasito. Os autores concluíram que apesar do mecanismo deste composto não ser conhecido, foi evidenciado que ele produziu efeitos *in vitro* e *in vivo* sobre *T. cruzi* promovendo alterações estruturais no parasito e efeito antioxidante sendo, portanto, promissor para novos estudos na busca por um fármaco contra a DC.

Em se tratando de óleos essenciais, na pesquisa realizada por CARNEIRO et al., (2017), o óleo essencial testado apresentou três constituintes majoritários identificados como sendo os sesquiterpenos: β -cariofileno (21,1%), biciclogermacreno (10,2 %) e espatulenol (20,9 %). Os autores do trabalho atribuíram a atividade anti-parasitária, apresentada pelo óleo essencial das flores frescas de *E. klotzschiana*, a um possível sinergismo entre os constituintes presentes no óleo essencial analisado. Adicionalmente os autores descreveram que além destes constituintes, o óleo pesquisado possui os terpenos α -pino, mirceno, eugenol e β -cariofileno



com reconhecida atividade tripanocida relatada na literatura. COSTA et al., (2016), testaram o óleo essencial de *M. officinalis* observando atividade tripanocida, e ao analisá-lo quimicamente, identificaram como constituintes majoritários: Geranial (35,69 %), Z-citral (25,51 %), 1-limonene (15,35 %) e carvone (12,43 %). No trabalho de Silva (2015), o óleo essencial de pimenta de macaco foi efetivo contra *T. cruzi* e os pesquisadores isolaram 2 constituintes principais deste óleo: o nerolidol e o linalol. Ambos os constituintes foram testados sobre as formas tripomastigotas do parasita e o linalol se mostrou o mais efetivo chegando a ser 52 vezes mais eficiente que o Benzonidazol. No trabalho desenvolvido por LIMA et al., (2014), foram isolados terpenos, sesquiterpenos e diterpenos do extrato hidroalcoólico das cascas de *C. cajucara* e estes compostos foram testados sobre as formas tripomastigotas e epimastigotas de *T. cruzi*, sendo que os diterpenos foram os mais ativos contra o parasito. Já no trabalho publicado por AZEREDO (2013), o óleo essencial de canela foi o mais efetivo dos três óleos testados sobre *T. cruzi* e ao se pesquisar os constituintes majoritários deste óleo encontrou-se o E-cinamaldeído (81,52%) e eugenol (16,68%). No entanto, este autor também pesquisou o óleo de pitanga (*E. uniflora*) sobre as formas epimastigotas de *T. cruzi* e apesar de ter obtidos resultados positivos de sua atividade sobre o parasito, não realizou sua análise química. Os testes realizados com os óleos essenciais de *L. sidoides*, *C. ambrosioides* e *O. gratissimum* demonstraram que os constituintes majoritários destes óleos foram o timol, eugenol

e o terpinoleno, respectivamente (BORGES, 2012).

Neste contexto, ao se avaliar os constituintes químicos das pesquisas descritas na Tabela 1, observou-se que, 19 delas analisaram seus extratos/óleos essenciais em busca de seus constituintes químicos e que em 13 delas os extratos e/ou óleos essenciais possuíam um ou mais terpenos em sua composição. Na Tabela 2 observa-se uma compilação destes resultados. Os terpenos são substâncias comumente encontradas em óleos essenciais. Tais substâncias constituem-se como um grupo de metabólitos secundários produzidas como forma de proteção a agentes externos pelas plantas (FELIPE & BICAS, 2017). Algumas substâncias desta classe já têm sido descritas com propriedades tripanocidas. No trabalho realizado por ALEGRE-GÓMEZ et al., (2017), foram testados alguns abietanos (tipos de diterpenos) sobre as formas epimastigotas e amastigotas de *T. cruzi* e observou-se que eles foram mais ativos que o Nifurtuimox. No geral, os abietanos formam a classe mais ativa de diterpenos. ALMEIDA et al., (2016), isolou três compostos (triterpenóides) de extratos hexânicos da carnaúba e observou que dois destes compostos o ((24R*)-methyl-dammar-25-ene-3b,20-diol, definido como (carnaubadiol, 1) e (24R*)- methyl-dammar-20,25-dien-3a-ol) foram ativos sobre *T. cruzi*. UENO et al., (2018), isolaram compostos do extrato hexânico da planta *Baccharis retusa*, estes autores descobriram que o diterpeno ent-15 β -senecioil-oxikaur-16-en-Ácido 19-óico, denominado "composto 1", foi ativo contra as formas tripomastigotas de *T. cruzi* e seus



experimentos demonstraram uma interferência na permeabilidade da membrana (57%) do parasita quando comparado ao tripomastigotas não tratados, demonstrando o possível mecanismo de ação desta substância. LAURELLA et al., (2017), isolaram 4 lactonas sesquiterpênicas do extrato diclorometano de *Mikania variifolia* e *Mikania micrantha*. Dentre elas a lactona deoxymikanolide mereceu um maior destaque, apresentando ação contra as formas epimastigotas e tripomastigotas do parasito e, além disso, no modelo *in vivo*, a deoxymikanolide foi capaz de diminuir a parasitemia associada à fase aguda da infecção pelo parasita. Neste sentido, PUENTE et al., (2019) pesquisou o mecanismos de ação da deoxymikanolide sobre as formas epimastigotas do parasito e descobriu que este composto pode induzir um atraso no ciclo celular dos parasitas em baixas concentrações, enquanto que em concentrações mais altas induz intensa vacuolização e o aparecimento de estruturas do tipo autofagossomo. Ao final do experimento, os autores concluíram que a desoximikanolide exerce sua atividade *anti-T cruzi* através do bloqueio de tiol e promove uma disfunção mitocondrial no parasita. SULSEN et al., (2016), pesquisaram a ação de duas lactonas sesquiterpênicas: a Psilostachyin and Psilostachyin C sobre as formas epimastigotas de *T. cruzi*, a fim de avaliar sua capacidade de indução do estresse oxidativo, inibição da cruzipaina, da tripanotiona redutase e de inibir a biossíntese de esteróis do parasita. Estes autores verificaram que estas lactonas atuam em alvos diferentes, sendo que a Psilostachyin tem o mecanismo de ação

relacionado ao Heme enquanto que a Psilostachyin C atua na síntese de esteróis. Os autores ressaltam ainda que as duas lactonas sesquiterpênicas induziram a morte do parasita por apoptose e ao se avaliar a combinação de ambos os compostos, um efeito tripanocida aditivo foi observado. Adicionalmente, um trabalho realizado por BORGES et al., (2012) mostrou a atividade de óleos essenciais de plantas medicinais do nordeste do Brasil, e devido aos resultados apresentados pelo óleo de *Lippia sidoides* e *Lippia origanoides*, MELO et al., (2020) resolveram pesquisar a sua ação sobre na morfologia, fisiologia e motilidade de *T. cruzi* afim de descobrir seus prováveis mecanismos de ação. Estes autores usaram a forma epimastigota do parasita e observaram que os dois óleos essenciais pesquisados induziram alterações fisiológicas e morfológicas em *T. cruzi*, sendo que as alterações morfológicas mais comuns foram a perda de polaridade celular, com o aparecimento de células aberrantes. Dentre os dois óleos, o de *L. origanoides* foi o mais eficaz. De forma geral, esses óleos levaram a um comprometimento da membrana mitocondrial e das células mitocondriais o que promoveu a cessação da motilidade e conseqüente morte do parasita. Os autores ainda acrescentaram que a partir dos dados obtidos a necrose parece ser o principal mecanismo de morte celular nas amostras tratadas com o óleo de *L. origanoides*, enquanto a autofagia precedeu a morte celular em parasitas tratados com o óleo de *L. sidoides*.

Além dos terpenos alguns trabalhos aqui relatados demonstraram a presença de flavonóides na composição dos



extratos e/ou óleos das plantas medicinais, dentre eles a quercetina. Um trabalho realizado por MAMANI-MATSUDA et al., (2004) a quercetina possui um efeito pro-apoptótico sobre o *Trypanosoma gambiense* de forma dose dependente, além de diminuir os níveis de TNF- α e óxido nítrico produzidos por macrófagos humanos ativados. ROCHA et al., (2014), obtiveram três compostos flavonóides, o Brachyidin A, B e C, a partir da raiz da planta *Arabisidaea brachypoda*, que foram testados sobre a forma amastigota e epimastigota de *T. cruzi* e os autores observaram que os compostos Brachyidin B e C foram ativos sobre o parasita *in vitro*. Além disso, estes mesmos compostos mostraram a capacidades de inibição da invasão celular quando comparados ao Benzonidazol. Em testes *in vivo*, o composto Brachyidin B reduziu a parasitemia em camundongos infectados e a mortalidade dos animais em relação ao grupo não tratado mostrando, portanto, a potencialidade terapêutica deste composto.

4. Conclusão

Por fim pode-se dizer que poucos são ainda os avanços nas pesquisas com novas

drogas como alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas, uma vez que são poucos os números de pesquisas com plantas medicinais e seus constituintes para este fim. Além disso, a ampla maioria dos estudos ainda se concentra na avaliação de atividade *in vitro*, havendo ainda a necessidade de estudos *in vivo* e de pesquisas sobre os prováveis mecanismos de ação dos constituintes descobertos nestas pesquisas.

Agradecimentos

À Universidade Federal do Rio Grande do Norte, à Escola Multicampi de Ciências Médicas e ao Ministério da Educação pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Tabela 2 - Constituintes descritos nas pesquisas com *Trypanosoma cruzi* referenciadas neste trabalho.

Constituinte	Referência
Flavonóide	DÍAZ et al., 2019
Lavandulyl acetato	GUTIÉRREZ et al., 2019
Thymyl isobutyrate (Monoterpeno)	
Cânfora (terpenoide)	SAINZ et al., 2019
1,8 Cineol (monoterpeno)	
α -pineno (terpeno)	PEREIRA et al., 2017
Cânfora (terpenoide)	
1,8 Cineol (monoterpeno)	
β -cariofileno (Sesquiterpeno)	



β -cariofileno (Sesquiterpeno)	
Biciclogermacreno (Sesquiterpeno)	CARNEIRO et al., 2017
Espatuleno (Sesquiterpeno)	
Quercetina (Flavonóide)	FARIA et al., 2017
Myricetin (Flavona)	
Ácido ursólico (triterpeno)	
Triterpenóides	ALMEIDA et al., 2016
Flavonóides	BEER et al., 2016
E-Caryophyllene (Sesquiterpeno)	BARROS et al., 2016
Geranial (Monoterpeno)	
Z citral (Terpeno)	
Limonene (Monoterpeno)	COSTA et al., 2016
Carvone (Terpeno)	
Ácidos fenólicos	CALIXTO JÚNIOR et al., 2016
Quercetina (Flavonóide)	
Alcalóides/Taninos	
Flavonoides/Estereóides	
Terpenos	
Polycarpol (1)	MUGANZA et al., 2016
Dihydropolycarpol (2)	
Polyalthenol (3)	
N-Acetyl-polyveoline (4)	
Nerolidol(Terpeno)	SILVA, 2015
Linalol (Terpeno)	
Estereóides	MEIRA et al., 2015
Tridecanona (hidrocarbonetos oxidados)	
2-heptadecanona (hidrocarbonetos oxidados)	
Espatuleno (Sesquiterpeno)	
Aromadendreno (Sesquiterpeno)	SILVA et al., 2014
β -cariofileno (Sesquiterpeno)	
Isoangenomalina, episesamina e sesamina (Cumarinas)	
Terpenos, sesquiterpenos e diterpenos	LIMA, 2014
E- cinamaldeído(-)	
Eugenol (Derivado Fenilpropanóide)	AZEREDO, 2014
Sabineno	
Eucalyptol	ESPERANDIM et al., 2013
Monoterpenos	
Sesquiterpenos	BORGES, 2012

REFERÊNCIAS

ABAD-FRANCH, F; SANTOS, W.S.; SCHOFIELD C.J. Research needs for Chagas disease prevention. *Acta Tropica*, v.115, p.44-54, 2010.

ALBERNAZ, L.C.; PAULA, J.E.; ROMERO, G.A.S.; SILVA, M.R.R.S.; GRELLIER, P.; MAMBU, L.; ESPINDOL, L.S. Investigation of plant extracts in traditional medicine of the Brazilian Cerrado against protozoans and yeasts. *Journal of Ethnopharmacology*, v.131, p.116-121, 2010.



ALEGRE-GÓMEZ, S.; PAULA, S.; SIMÕES, M.F.; RIJO, P.; MOITEIRO, C.; GONZALEZ-COLOMA, A.; MARTINEZ-DÍAZ, R.A. Antiparasitic Activity of Diterpenoids Against *Trypanosoma cruzi*. **Planta Med**, v.83, p.306–311, 2017.

ALMEIDA, B.C.; ARAÚJO, B.Q.; CARVALHO, A.A.; FREITAS, S.D.; MACIEL, D.S.A.; FERREIRA, A.J.S.; TEMPONE, A.G.; MARTINS, L.F.; ALEXANDRE, T.R.; CHAVES, M.H.; LAGO, J.H.G. Antiprotozoal activity of extracts and isolated triterpenoids of 'carnauba' (*Copernicia prunifera*) wax from Brazil. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, p.3280-3284, 2016.

ARAS, R.; GOMES, I.; VEIGA, M.; MELO, A. Transmissão vetorial da doença de Chagas em Mulungu do Morro, Nordeste do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p.359-363, 2003.

AZEREDO, C.M.; SANTOS, T.G.; MAIA, B.H.L.N.; SOARES, M.J. *In vitro* biological evaluation of eight different essential oils against *Trypanosoma cruzi*, with emphasis on *Cinnamomum verum* essential oil. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.14, p.1-8, 2014.

BARBOSA-SILVA, A.N.; CÂMARA, A.C.J.; MARTINS, K.; NUNES, D.F.; OLIVEIRA, P.I.C.; AZEVEDO, P.R.M.; CHIARI, E.; GALVÃO, L.M.C. Characteristics of Triatomine infestation and natural *Trypanosoma cruzi* infection in the State of Rio Grande do Norte, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.49, p.57-67, 2016.

BARROS, L.M.; DUARTE, A.E.; MORAIS-BRAGA, M.F.B.; WACZUK, E.P.; VEGA, C.; LEITE, N.F.; MENEZES, I.R.A.; COUTINHO, H.D.M.; ROCHA, J.B.T.; KAMDEM, J.P. Chemical Characterization and Trypanocidal, Leishmanicidal and Cytotoxicity Potential of *Lantana camara* L. (Verbenaceae) Essential Oil. **Molecules**, v.21, p.1-9, 2016.

BEER, M.F.; FRANK, F.M.; ELSON, O.G.; BIVONA, A.E.; CERNY, N.; GIBERTI, G.; MALCHIODI, E.L.; MARTINO, V.S.; ALONSO, M.R.; SULSEN, V.P.; CAZORLA, S.I. Trypanocidal and leishmanicidal activities of flavonoids isolated from *Stevia satuireifolia* var. *satuireifolia*. **Pharmaceutical Biology**, v.54, p.2188–2195, 2016.

BERMUDEZ, J.; DAVIES, C.; SIMONAZZI, A.; REAL, J.P.; PALMA, S. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas disease. **Acta Tropica**, v.156, p.1-16, 2016.

BERN, C. Antitrypanosomal Therapy for Chronic Chagas' Disease. **The New England Journal of Medicine**, v.364, p.2527-2534, 2011.

BEZERRA, W.S.; MENEGUETTI, D.U.O.; CAMARGO, L.M.A. A Busca de fármacos para tratamento da Tripanossomíase Americana: 103 anos de negligência. **Saúde (Santa Maria)**, v. 38, n. 1, p. 9-20, 2012.

BITU, V.C.N.; MATIAS, E.F.F.; RIBEIRO-FILHO, J.; VEGA, C.; CORONEL, C.; ROLON, M.; BOLIGON, A.A.; ARAUJO, A.A.S.; QUINTANS-JUNIOR, L.J.; COUTINHO, H.D.M.; MENEZES, I.R.A. Chemical profile, cytotoxic and antiparasitic activity of *Opeculina hamiltonii*. **South African Journal of Botany**, v. 112, p. 447–451, 2017.

BORGES, A.R.; AIRES, J.R.A.; HIGINO, T.M.M.; MEDEIROS, M.G.F.; CITÓ, A.M.G.L.; LOPES, J.A.D.; FIGUEIREDO, R.C.B.Q. Trypanocidal and cytotoxic activities of essential oils from medicinal plants of Northeast of Brazil. **Experimental Parasitology**, v.132, p.123–128, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 286p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 190 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 1. ed. atual. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 773 p.

CALIXTO JUNIOR, J.T.; MORAIS, S.M.; GOMEZ, C.V.; MOLAS, C.C.; ROLON, M.; BOLIGON, A.A.; ATHAYDE, M.L.; OLIVEIRA, C.D.M.; TINTINO, S.R.; COUTINHO, H.D.M. Phenolic composition and antiparasitic activity of plants from the Brazilian Northeast "Cerrado". **Saudi Journal of Biological Sciences**, v.23, p. 434-440, 2016.

CARDOSO, D.R.F.; REIS, L.M.S.; SOUSA, R.F.V.; NASCIMENTO, E.F.; SANTOS, J.P.; CARVALHO-COSTA, E.F.; SANTOS-MALLET, J.R. Chagasic infection among blood donors in Brazil: an



integrative review. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v.40, p.283-291, 2018.

CARNEIRO, N.S.; ALVES, J.M.; ALVES, C.C.F.; ESPERANDIM, V.R.; MIRANDA, M.L.D. Óleo Essencial das Flores de *Eugenia klotzschiana* (Myrtaceae): Composição química e atividades tripanocida e citotóxica *in vitro*. **Revista Virtual de Química**, v.9, p. 1381-1392, 2017.

COSTA, A.C.; SILVA FILHO, J.D.; ROCHA, E.A.; ANDRADE, M.C.; FIDALGO, A.S.O.B.V.; ALMEIDA, E.R.B.; VIANA, C.E.M.; FREITAS, E.C.; COELHO, I.C.B.; OLIVEIRA, M.F. *Trypanosoma cruzi* seroprevalence among solid organ donors in Ceará State, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.51, p.616-621, 2018.

COSTA, R.A.; PEREIRA, P.S.; BARROS, L.M.; DUARTE, A.E.; GOMEZ, M.C.V.; ROLÓN, M.; VIDAL, C.A.S.; MAIA, A.J.; BRAGA, M.F.B.M.; COUTINHO, H.D. A citotoxicidade e a avaliação da atividade antiprotozoária de *Melissa officinalis* L (CIDRO-MELISA). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v.21, p.1-13, 2016.

COURA, J.R. Chagas disease: Control, elimination and eradication. Is it possible? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.108, p.962-967, 2013.

COURA, J.R. Chagas disease: What is known and what is needed – A background article - A background article. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.102, p.113-122, 2007.

DIAS, J.C.P.; RAMOS JR, A.N.; GONTIJO, E.D.; LUQUETTI, A.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; COURA, J.R.; TORRES, R.M.; MELO, J.R.C.; ALMEIDA, E.A.; OLIVEIRA JR, W.; SILVEIRA, A.C.; REZENDE, J.M.; PINTO, F.S.; FERREIRA, A.W.; RASSI, A.; FRAGATA FILHO, A.A.; SOUSA, A.S.; CORREIA FILHO, D.; JANSEN, A.M.; ANDRADE, G.M.Q.; BRITTO, C.F.P.C.; PINTO, A.Y.N.; RASSI JR, A.; CAMPOS, D.E.; ABAD-FRANCH, F.; SANTOS, S.E.; CHIARI, E.; HASSLOCHER-MORENO, A.M.; MOREIRA, E.F.; MARQUES, D.S.O.; SILVA, E.L.; MARIN-NETO, J.A.; GALVÃO, L.M.C.; XAVIER, S.S.; VALENTE, S.A.S.; CARVALHO, N.B.; CARDOSO, A.V.; SILVA, R.A.; COSTA, V.M.; VIVALDINI, S.M.; OLIVEIRA, S.M.; VALENTE, V.C.; LIMA, M.M.; ALVES, R.V. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v.25, p.7-86, 2016.

DIAZ, J.G.; TUENTER, E.; ARRANZ, J.C.E.; MAURY, G.L.; COS, P.; PIETERS, L. Antimicrobial activity of leaf extracts and isolated constituents of *Croton*

linearis. **Journal of Ethnopharmacology**, v.236, p.250-257, 2019.

EFFERTH, T.; NAß, J. The activity of *Artemisia* spp. and their constituents against Trypanosomiasis. **Phytomedicine**, v.47, p. 184-191, 2018.

ESPERANDIM, V.R.; FERREIRA, D.S.; REZENDE, K.C.S.; MAGALHÃES, L.G.; SOUZA, J.M.; PAULETTI, P.M.; JANUÁRIO, A.H.; LAURENTZ, R.S.; BASTOS, J.K.; SÍMARO, G.V.; CUNHA, W.R.; SILVA, M.L.A. *In vitro* antiparasitic activity and chemical composition of the essential oil obtained from the fruits of *Piper cubeba*. **Planta Medica**, v.79, p.1653-1655, 2013.

ESTEVAM, E.B.B.; SILVA, E.M.; MIRANDA, M.L.D.; ALVES, J.M.; PEREIRA, P.S.; SILVA, F.G.; ESPERANDIM, V.R.; MARTINS, C.H.G.; AMBROSIO, M.A.L.V.; TÓFOLI, D.; JUNIOR, L.R.A.; ALVES, C.C.F. Avaliação das atividades antibacteriana, tripanocida e citotóxica do extrato hidroalcoólico das raízes de *Tradescantia sillamontana* Matuda (Veludo Branco) (Commelinaceae). **Revista Brasileira Plantas Mediciniais**, v.18, p.415-422, 2016.

FARIA, R.X.; SOUZA, A.L.; LIMA, B.; TIETBOHL, L.A.C.; FERNANDES, C.P.; AMARAL, R.R.; RUPPELT, B.M.; SANTOS, M.G.; ROCHA, L. Plants of brazilian restingas with tripanocide activity against *Trypanosoma cruzi* strains. **The Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v.49, p.473-483, 2017.

FELIPE, L.O.; BICAS, J.L. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Química Nova na Escola**, v.39, p.120-130, 2017.

FERNANDES, N.S.; DESOTI, V.; NAKAMURA, C.V.; VEIGA JUNIOR, V.F. Atividade *in vitro* de extratos de *Ocotea* em *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania amazonensis*. **Scientia Amazonia**, v. 5, p. 93-98, 2016.

FIDALGO, A.S.O.B.V.; COSTA, A.C.; SILVA FILHO, J.D.; CÂNDICO, D.S.; FREITAS, E.C.; PEREIRA, L.S.; ANDRADE, M.C.; GOMES, K.C.M.S.; BEZERRA, C.M.; OLIVEIRA, M.F. Insect vectors of Chagas disease (*Trypanosoma cruzi*) in Northeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.51, p.174-182, 2018.

FIGUEREDO, C.A.; GURGEL, I.G.D.; GURGEL JUNIOR, G.D. A Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v.24, p. 381-400, 2014.



FIRMO, W.C.A.; MENEZES, V.J.M.; PASSOS, C.E.C.; DIAS, C.N.; ALVES, L.P.L.; DIAS, I.C.L.; SANTOS NETO, M.; OLEA, R.S.G. Contexto Histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Cadernos de Pesquisa**, v. 18, p. 90-95, 2011.

GARCIA-HUERTAS, P.; OLMO, F.; SANCHEZ-MORENO, M.; DOMINGUEZ, J.; CHAHBOUN, R.; TRIANA-CHAVEZ, O. Activity *in vitro* and *in vivo* against *Trypanosoma cruzi* of a furofuran lignan isolated from *Piper jericoense*. **Experimental Parasitology**, v. 189, p.34-42, 2018.

GUTIERREZ, Y.I.; SCULL, R.; VILLA, A.; SATYAL, P.; COS, P.; MONZOTE, L.; SETZER, W.N. Chemical composition, antimicrobial and antiparasitic screening of the essential oil from *Phania matriarioides* (Spreng.) Griseb. **Molecules**, v.24, p. 1-11, 2019.

HENAO-MARTINEZ, A.F.; CHADALAWADA, S.; VILLAMIL-GOMEZ, W.E.; DESANTO, K.; RASSI JR, A.; FRANCO-PAREDES, C. Duration and determinants of Chagas latency: an etiology and risk systematic review protocol. **JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports**, v.17, p.2122-2128, 2019.

HERZOG-SOARES, J.A.; ISAC, E.; CASTRO, A.M.; BEZERRA, J.C.B. Bioatividade de *Stryphnodendron adstringens*, *S. polyphyllum*, *Caryocar brasiliense*, plantas do cerrado brasileiro, sobre *Trypanosoma cruzi* "in vivo". **Bioscience Journal**, v. 22, p. 113-118, 2006.

KEMMERLING, U.; OSUNA, A.; SCIJMAN, A.G.; TRUYENS, C. Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi*: A Review About the Interactions Between the Parasite, the Placenta, the Maternal and the Fetal/Neonatal Immune Responses. **Frontiers in Microbiology**, v.10, p.1-15, 2019.

KRATZ, J.M.; GARCIA B.F.; FORSYTH, C.J., SOSA-ESTANI, S. Clinical and pharmacological profile of benzimidazole for treatment of Chagas disease. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v.11, p.943-957, 2018.

LAURELLA, L.C.; CERNY, N.; BIVONA, A.E.; ALBERTI, A.S.; GILBERTI, G.; MALCHIODI, E.L.; MARTINO, V.S.; CATALAN, C.A.; ALONSO, M.R.; CAZORLA, S.L.; SULSEN, V.P.; Assessment of sesquiterpene lactones isolated from *Mikania* plants species for their potential efficacy against *Trypanosoma cruzi*. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.11, p.1-16, 2017.

LEPESHEVA, G.I.; PARK, H.; HARGROVE, T.Y.; VANHOLLEBEKE, B.; WAWRZAK, Z.; HARP, J.M.; SUNDARAMOORTHY, M.; NES, W.D.; PAYS, E.; CHAUDHURI, M.; VILLALTA, F.; WATERMAN, M.R. Crystal structures of *Trypanosoma brucei* 14 a-demethylase and implications for selective treatment of human infections. **Journal of Biological Chemistry**, v.285, p.1773-1780, 2010.

LUIZE, P.S.; TIUMAN, T.S.; MORELLO, L.G.; MAZA, P.K.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B.P.; CORTEZ, D.A.G.; MELLO, J.C.P.; NAKAMURA, C.V. Effects of medicinal plant extracts on growth of *Leishmania (L.) amazonenses* and *Trypanosoma cruzi*. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.41, p. 85-94, 2005.

LUPI, O.; BARTLETT, B.L.; HAUGEN, R.N.; DY, C.L.; SETHI, A.; KLAUS, S.N.; PINTO, J.M.; BRAVO, F.; TRYING, K.S. Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.60, p.897-925, 2009.

MACHADO, A.J.T.; SANTOS, A.T.L.; MARTINS, G.M.A.B.; CRUZ, R.P.; COSTA, M.S.; CAMPINA, F.F.; FREITAS, M.A.; BEZERRA, C.F.; LEAL, A.L.A.B.; COUTINHO, H.D.M.; MORAIS BRAGA, M.F.B. Antiparasitic effect of the *Psidium guajava* L. (*guava*) and *Psidium brownianum* MART. EX DC. (araçá-de-veado) extracts. **Food and Chemical Toxicology**, v.119, p. 275-280, 2018.

MACHADO, M.; SOUSA, M.C.; SALGUEIRO, L.; CAVALEIRO, C. Os óleos essenciais como agentes anti-parasitários. **Revista de Fitoterapia**, v.10, p.35-44, 2010.

MAMANI-MATSUDA, M.; RAMBERT, J.; MALVY, D.; LEJOLY-BOISSEAU, H.; DAULOUEDE, S.; THIOLAT, D.; COVES, S.; COURTOIS, P.; VINCENDEAU, P.; MOSSALAYI, M.D. Quercetin induces apoptosis of *Trypanosoma brucei gambiense* and decreases the proinflammatory response of human macrophages. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.48, p. 924-929, 2004.

MARTINEZ, F.; PERNA, E.; PERRONE, S.V.; LIPRANDI, A.S. Chagas Disease and Heart Failure: An Expanding Issue Worldwide. **European Cardiology Review**, v.11, p.82-88, 2019.

MATTOS, G.; CAMARGO, A.; SOUSA, C.A.; ZENI, A.L.B.; Plantas medicinais e fitoterápicos na Atenção Primária em Saúde: percepção dos profissionais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p.3735-3744, 2018.



MEIRA, C.S.; GUIMARÃES, E.T.; SANTOS, J.A.F.; MOREIRA, D.R.M.; NOGUEIRA, R.C.; TOMASSINI, T.C.B.; RIBEIRO, I.M.; SOUZA, C.V.C.; SANTOS, R.R.; SOARES, M.B.P. *In vitro* and *in vivo* antiparasitic activity of *Physalis angulata* L. concentrated ethanolic extract against *Trypanosoma cruzi*. **Phyto-medicine**, v.22, p.969-974, 2015.

MELO, A.R.B.; HIGINO, T.M.M.; OLIVEIRA, A.D.P.R.; FONTES, A.; SILVA, D.C.N.; CASTRO, M.C.A.B.; LOPES, J.A.D.; FIGUEIREDO, R.C.B.Q. *Lippia sidoides* and *Lippia organoides* essential oils affect the viability, motility and ultrastructure of *Trypanosoma cruzi*. **Micron**, v. 129, 2020. doi: 10.1016/j.micron.2019.102781.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.38, p. 1-29, 2005.

MOLINA-GARZA, Z.J.; BAZALDUA-RODRIGUEZ, A.F.; QUINTANILLA-LICEA, R.; GALAVIZ-SILVA, L. Anti-*Trypanosoma cruzi* activity of 10 medicinal plants used in northeast Mexico. **Acta Tropica**, v. 136, p.14-18, 2014.

MUGANZA, D.M.; FRUTH, B.; NZUNZU, J.L.; TUENTER, E.; FOUBERT, K.; COS, P.; MAES, L.; KANYANGA, R.C.; EXARCHOU, V.; APERS, S.; PIETERS, L. *In vitro* antiprotozoal activity and cytotoxicity of extracts and isolated constituents from *Greenwayodendron suaveolens*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.193, p.510-516, 2016.

OBBO, C.J.D.; KARIUKI, S.T.; GATHIRWA, J.W.; OLAHO-MUKANI, W.; CHEPLOGOI, P.K.; MWANGI, E.M. *In vitro* antiplasmodial, antitrypanosomal and antileishmanial activities of selected medicinal plants from Ugandan flora: Refocusing into multi-component potentials. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 229, p.127-136, 2019.

OPAS (2016) - PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Neglected Infectious Diseases in the Americas: Success Stories and Innovation to Reach the Neediest. Pan American Health Organization (2016).

PEREIRA, P.S.; MAIA, A.J.; TINTINO, S.R.; OLIVEIRA-TINTINO, C.D.M.; RAULINO, I.S.S.; VEGA, ROLON, M.; CORONEL, C.; BARROS, L.M.; DUARTE, A.E.; MENEZES, I.R.A.; COUTINHO, H.D.M.; SILVA, T.G. Trypanocide, antileishmania and cytotoxic activities of the essential oil from *Rosmarinus officinalis* L. *in vitro*. **Industrial Crops & Products**, v.19, p.724-729, 2017.

PEREIRA, P.S.; MAIA, A.J.; DUARTE, A.E.; OLIVEIRA-TINTINO, C.D.M.; TINTINO, S.R.; BARROS, L.M.; VEGA-GOMEZ, M.C.; ROLÓN, M.; CORONEL, C.; COUTINHO, H.D.M.; SILVA, T.G. Cytotoxic and anti-kinetoplastid potential of the essential oil of *Alpinia speciosa* K. Schum. **Food and Chemical Toxicology**, v. 119, p. 387-391, 2018.

PEREIRO, A.C.; LENARDON, M.; ZEBALLOS, A.; CHOPITA, M.; ABRIL, M.; GOLD, S. Reporting of adverse reactions to benznidazole: does medical expertise matter? **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.42, p. 1-8, 2018.

PÉREZ-MOLINA, J.A.; MOLINA, I. Chagas Disease. **Lancet**, v. 391, p.82-94, 2018.

PINAZO, M.J.; GUERRERO, L.; POSADA, E.; RODRIGUEZ, E.; SOUY, D.; GASCON, J. Benznidazole related adverse drug reactions and their relationship to serum drug concentrations in patients with chronic chagas disease. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v.57, p.390-395, 2013.

PONTES, V.M.O.; SOUZA JUNIOR, A.S.; CRUZ, F.M.T.; COELHO, H.L.L.; DIAS, A.T.N.; COELHO, I.C.B.; OLIVEIRA, M.F. Reações adversas em pacientes com doença de Chagas tratados com benzonidazol, no Estado do Ceará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, p.182-187, 2010.

PUENTE, V.; LAURELLA, L.C.; SPINA, R.M.; LOZANO, E.; MARTINO, V.S.; SOSA, M.A.; SULSEN, V.P.; LOMBARDO, E. Primary targets of the sesquiterpene lactone deoxymikanolide on *Trypanosoma cruzi*. *Phytomedicine*, v.56, p.27-34. 2019.

RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. Chagas disease. **Lancet**, v.375, p.1388-1402, 2010.

ROCHA, C.Q.; QUEIROZ, E.F.; MEIRA, C.S.; MOREIRA, D.R.M.; SOARES, M.B.P.; MARCOURT, L.; VILEGAS, W.; WOLFENDER, J.L. Dimeric Flavonoids from *Arrabidaea brachypoda* and Assessment of Their Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity. **Journal of Natural Products**, v.77, p. 1345-1350, 2014.

ROSA, C.; CÂMARA, S.G.; BÉRIA, J.U. Representações e intenção de uso da fitoterapia na atenção básica à saúde. **Ciências & Saúde Coletiva**, v, 16, n. 1, p. 311 - 318, 2011.

SAINZ, P.; ANDRÉS, M.F.; MARTINEZ-DÍAZ, R.A.; BAILEN, M.; NAVARRO-ROCHA, J.; DIAZ, C.E.; GONZÁLEZ-COLOMA, A. Chemical composition and biological activities of *Artemisia*



pedemontana subsp. *assoana* essential oils and Hydrolate. **Biomolecules**, v.9, p.1-12, 2019.

SANDJO, L.P.; MORAES, M.H.; KUETE, V.; KAMDOUM, B.C.; Ngadjui, B.T.; Steindel, M. Individual and combined antiparasitic effect of six plant metabolites against *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.26, p.1772-1775, 2016.

SANTANA, R.A.G.; GUERRA, M.G.V.B.; SOUSA, D.R.; COUCEIRO, K.; ORTIZ, J.V.; OLIVEIRA, M.; FERREIRA, L.S.; SOUZA, K.R.; TAVARES, I.C.; MORAIS, R.F.; SILVA, G.A.V.; MELO, G.C.; VERGEL, G.M.; ALBUQUERQUE, B.C.; ARCANJO, A.R.L.; MONTEIRO, W.M.; FERREIRA, J.M.B.B.; LACERDA, M.V.G.; SILVEIRA, H.; GUERRA, J.A.O. Oral Transmission of *Trypanosoma cruzi*, Brazilian Amazon. *Emerging Infectious Diseases*, v.25, p.132-135, 2019.

SANTOS, K.K.A.; MATIAS, E.F.; TINTINO, S.R.; SOUZA, C.E.S.; BRAGA, M.F.B.M.; GUEDES, G.M.M.; ROLON, M.; VEGA, C.; ARIAS, A.R.; COSTA, J.G.M.; MENEZES, I.R.A.; COUTINHO, H.D.M. Anti-*Trypanosoma cruzi* and cytotoxic activities of *Eugenia uniflora* L. **Experimental Parasitology**, v.131, p.130-132, 2012.

SANTOS, K.K.A.; MATIAS, E.F.F.; SOBRAL-SOUZA, C.E.; TINTINO, S.R.; MORAIS-BRAGA, M.F.B.; GUEDES, G.M.M.; ROLÓN, M.; VEGA, C.; ARIAS, A.R.; COSTA, J.G.M.; MENEZES, I.R.A.; COUTINHO, H.D.M. Avaliação da atividade anti-*Trypanosoma* e anti-*Leishmania* de *Mentha arvensis* e *Turnera ulmifolia*. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v.11, p. 147-153, 2012.

SANTOS, R.L.; GUIMARAES, G.P.; NOBRE, M.S.C.; PORTELA, A.S. Análise sobre Fitoterapia como Prática Integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.13, p. 486-491, 2011.

SCARIM, C.B.; JORNADA, D.H.; CHELUCCI, R.C.; ALMEIDA, L.; SANTOS, J.L.; CHIN, C.M. Current advances in drug discovery for Chagas disease. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.155, p.824-838, 2018.

SCHUMUNIS, G.A.; YADON, Z.E. Chagas' disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta Tropica**, v.115, p.14-21, 2010.

SILVA, C.V.; BOMFIM, F.C.C.; DOS SANTOS, M.A.V.; VELOZO, E.S. Estudo fitoquímico e avaliação *in vitro* da atividade anti-*Trypanosoma cruzi* cepa Y de *Pilocarpus spicatus* St. Hil. (Rutaceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16, p.812-818, 2014.

SOUZA, L.I.O.; BEZERRA-SILVA, P.C.; NAVARRO, D.M.A.F.; SILVA, A.G.; CORREIA, M.T.S.; SILVA, M.V.; FIGUEIREDO, R.C.B.Q. The chemical composition and trypanocidal activity of volatile oils from Brazilian Caatinga plants. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.96, p. 1055-1064, 2017.

SOUZA-MOREIRA, T.M.; QUEIROZ-FERNANDES, G.M.; PIETRO, R.C.L.R. *Stryphnodendron* Species Known as "Barbatimão": A Comprehensive Report. **Molecules**, v.23, p.1-25, 2018.

SULSEN, V.P.; PUENTE, V.; PAPADEMETRIO, D.; BATLLE, A.; MARTINO, S.V.; FRANK, F.M.; LOMBARDO, M.E. Mode of Action of the Sesquiterpene Lactones Psilostachyin and Psilostachyin C on *Trypanosoma cruzi*. **PLoS ONE**, v.11, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0150526

UENO, A.K.; BARCELLOS, A.F.; COSTA-SILVA, T.A.; MESQUITA, J.T.; FERREIRA, D.D.; TEMPONE, A.G.; ROMOFF, P.; ANTAR, G.M.; LAGO, J.H.G. Antitrypanosomal activity and evaluation of the mechanism of action of diterpenes from aerial parts of *Baccharis retusa* (Asteraceae). **Fitoterapia**, v.125, p.55-58, 2018.