



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE
WHATANI SILVA BEZERRA

**A BUSCA DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA
TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA: 103 ANOS DE
NEGLIGÊNCIA**

Whatani Silva Bezerra

**A BUSCA DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA
TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA: 103 ANOS DE
NEGLIGÊNCIA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do Grau de Bacharel em: Farmácia.

Orientador: Prof^o. Ms. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti

Whatani Silva Bezerra

**A BUSCA DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA
TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA: 103 ANOS DE
NEGLIGÊNCIA**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA, como requisito parcial a obtenção do Grau de Bacharel em farmácia.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador: Prof^o.Ms. Dionatas Ulises de O. Meneguetti
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof^a.Ms. Fábiana Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof^o.Esp. Jonas Canuto da Silva
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 26 de Junho de 2012

A Deus, por ter me proporcionado a vida.
A minha família, pela educação, apoio e amor.
E por todas as pessoas que sempre estiveram comigo e me apoiaram.

Dedico.

AGRADECIMENTOS

A minha família, pela confiança e pelo apoio de sempre esta ao meu lado me incentivando a nunca desistir dos meus sonhos e objetivos e sempre me mostrando os caminhos corretos de uma vida digna com muito respeito.

Aos meus amigos mesmo alguns distantes sempre tiveram comigo deste o inicio nessa jornada me dando força para nunca desistir e correr atrás sempre para um futuro melhor.

Aos colegas de sala, pois enfrentamos vários obstáculos sempre tivemos juntos apoiando um ao outro e encontrando saídas.

Ao meu orientador Prof^o. Ms. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti, pela sua dedicação neste trabalho tendo paciência arrumando tempo e passando todo seu conhecimento, ética para êxito do mesmo.

A prof^a. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá, pela colaboração neste trabalho arrumado tempo para ajuda passado seu conhecimento sua sabedoria não poupando esforços.

Aos professores em geral por sempre estar dispostos a nos ajuda mesmo sendo pelos corredores da faculdade dando seu Maximo de seus conhecimentos com muita bravura e firmeza e que vamos leva para a vida inteira pois o que fizeram em nossas vidas nos lapidando como pedras para que sejamos ótimos profissionais com muito respeito e ética.

As pessoas que já se foram desta vida, pois me deram lições de vida passando seus valores e princípios de vida que carrego comigo e que ficariam felizes em esta comigo neste momento da minha vida.

A todos os funcionários da FAEMA, pois sempre se preocuparam se dedicando todos os dias arrumando tudo para a nossa chegada.

As pessoas lojistas em geral que nos ajudaram nas realizações de eventos colaborando como podia para que realizássemos um sonho e hoje estamos aqui na reta final.

E mesmo sendo o ultima, mas o mais importante ao meu bom Deus, pois ele me proporciono isso tudo colocando pessoas maravilhosas em meu caminho na minha vida e sempre me mostrando o certo.

“Todas as espécies de triatomíneos são considerados vetores em potencial da doença de chagas, mas o seu comportamento é que define sua capacidade vetorial.”

Carlos Chagas.

RESUMO

A presente revisão objetivou descrever um histórico da busca de fármacos para tratamento da Tripanossomíase Americana, e sua situação atual. A pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva baseada em livros e pesquisa de artigos em base de dados *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *National Institute of Health* (PUBMED), utilizando os descritores: Tripanossomíase Americana, tratamento e perspectivas. Já se passaram mais de 100 anos da descoberta da doença de Chagas, e até hoje não foi desenvolvido nenhum fármaco com potencial satisfatório de cura, o medicamento ainda utilizado é o benzonidazol, utilizado em combinação com outros medicamentos. Entre os quimioterápicos o Posaconazol, é o mais forte candidato para novos tratamentos específicos da doença. Entre os fitoterápicos citam-se as espécies *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*, utilizadas na região amazônica como alternativa.

Descritores: Tripanossomíase Americana, tratamento e perspectivas.

ABSTRACT

This survey was carried out in order to trace the progress of the search for medications to treat American trypanosomiasis, and estimate its current situation. The research was based on an explorative bibliographic review of books and articles from the research data available in the Online Scientific Electronic Library -SciELO, BVS Virtual Health Library, and PubMed (National Institute of Health) by using the words American trypanosomiasis, treatment and perspective as key-words. Chagas disease was first detected over 100 years ago, however no medication with satisfactory curative potential has been formulated up to now, while Benznidazole remains the primary medicinal drug used in combination with other medications. Among the chemotherapeutic agents, Posaconazole seems to be the most probable medicine for the new specific treatments for this disease. Among the phytotherapeutic agents, derivatives from *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis* have been used in the Amazon region as alternative medicinal herbs.

Descriptors: Chagas's disease, therapeutics and perspectives

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DC	Doença de Chagas
FAEMA	Faculdade de Educação e Meio Ambiente
Scielo	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
PUBMED	<i>National Institute of Health</i>

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 METODOLOGIA	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 SINTOMAS	15
4.2 TRATAMENTO	16
4.3 FITOTERÁPICOS	19
CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	23
ANEXO I	35
ANEXO II	37

INTRODUÇÃO

A Tripanossomíase Americana conhecida popularmente como doença de Chagas (DC) foi descoberta em 1908 pelo médico brasileiro Carlos Chagas e coube ao mesmo diagnosticar e estudar clinicamente o primeiro caso humano da tripanossomíase em uma criança no ano de 1909 (COSTA; DIAS, 1999; JURBERG et al., 2004). A DC é o único exemplo da história em que o agente causal foi descoberto antes da doença propriamente dita (TARTAROTTI et al., 2004). Com a descoberta, Carlos Chagas homenageou o epidemiologista Oswaldo Cruz com o seu nome no agente causador *Trypanosoma cruzi* (FIOCRUZ, 2000; NETO; PASTERNAK, 2009).

Considerada endêmica em países da América Latina e Central, a doença vem se disseminando também em outras partes do mundo como resultado da imigração. São cada vez mais frequentes os registros da doença nos Estados Unidos, em países da Europa, na Austrália e no Japão (MSF, 2009).

Em todo o mundo, mais de 14 milhões de pessoas estão infectadas pelo parasita causador da DC (FIOCRUZ, 2011). Sendo estimado que cerca de 100 milhões de pessoas ainda correm o risco de contrair esta doença (GUHL; VALLEJO, 1999). A incidência anual é de 200 mil novos casos registrados em quinze países (MOREL; LAZDINS, 2003).

A DC é um problema atual, global e negligenciado, ela não interessa à indústria farmacêutica pelo perfil econômico dos pacientes, geralmente pessoas economicamente desfavorecidas. A doença também não tem sido assistida de maneira apropriada pelos governos e ainda é pouco conhecida até pelos médicos, cuja formação conta com pouquíssimas horas sobre o assunto em algumas instituições, diz o médico David de Souza, coordenador da Unidade Médica de MSF Brasil (MSF, 2009).

A DC está enquadrada em um grupo conhecido como “Doenças Negligenciadas”, que recebem esse nome por se tratarem de doenças que acometem milhares de pessoas, em sua grande maioria com baixa renda e em países subdesenvolvidos. Entre as doenças que pertencem a esse grupo podemos citar além da DC, a malária, leishmanioses, filarioses e a dengue. Dados divulgados pelo órgão internacional, *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDI, 2012),

relatam que apenas 1% dos 1.393 novos fármacos registrados entre 1975 e 1999 foram destinados às doenças tropicais. Esses números revelam a existência de uma política de pesquisa excludente, na qual apenas 10% da despesa mundial com pesquisa em saúde são gastos em doenças que representam 90% da carga global. Pesquisadores de todo o mundo, principalmente os latino-americanos, têm trabalhado para fornecer à população necessitada alternativas para este tratamento que, na maioria dos casos, se apresenta de forma inadequada (SOBRINHO et al., 2007).

Na América Latina, essa doença figura entre as quatro principais endemias, sendo um dos seus maiores problemas sanitários (ARGOLO, 2008). Afeta principalmente as populações dos países pobres do continente americano (TARTAROTTI et al., 2004; GUHL; SCHOFIELD, 1996). Os países endêmicos compreendem os países da América do Sul: Colômbia, Venezuela, Equador, Peru, Brasil, Bolívia, Chile, Uruguai, Argentina, e da América Central o México (TARTAROTTI et al., 2004; GUHL; SCHOFIELD, 1996).

Até o início de 1990, a DC foi classificada, pelo Banco Mundial, como a mais séria das doenças parasitárias na América Latina, com impacto socioeconômico (medido como DALY - *Disability-Adjusted Life Years*) consideravelmente maior do que os efeitos combinados de todas as outras infecções parasitárias (OXFORD, 1993; DIAS; SILVEIRA; SCHOFIELD, 2002).

No Brasil a estimativa é que existam cinco milhões de pessoas infectadas, com maior prevalência nos estados do Nordeste (DIAS et al., 1989; DIAS; DIOTAIUTI, 2000). No Brasil, a DC foi responsável por cerca de 16 mil mortes por ano nas duas últimas décadas e entre 10.000 a 20.000 novos casos surgem anualmente (TARTAROTTI et al., 2004; REICHE et al., 1996; COLLI; ALVES, 1998).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre a Tripanossomíase Americana, destacando seus sintomas, tratamentos e perspectivas futuras para seu controle.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever o histórico da busca de fármacos para o tratamento da Tripanossomíase Americana e situação atual;

Apresentar porque a Tripanossomíase Americana se enquadra no grupo de doenças conhecidas como “doenças negligenciadas”;

Destacar os principais sintomas da doença de Chagas;

Demonstrar como os fármacos são utilizados no tratamento etiológico da infecção humana contra o *T. Cruzi*;

Descrever a atividade tripanossomicida de princípios ativos fitoterápicos.

Ilustra as estruturas químicas dos fármacos utilizados no tratamento da *Tripanossomíase Americana*.

3 METODOLOGIA

A presente pesquisa foi desenvolvida através de revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, baseada em pesquisa de livros da biblioteca Julio Bordignon, pertencente à Faculdade de Educação e Meio Ambiente (FAEMA).

Também foram pesquisados artigos em base de dados *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *National Institute of Health* PUBMED, utilizando os descritores: Tripanossomiase Americana, tratamento e perspectivas, sendo realizado o cruzamento entre as mesmas. Foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhol, contendo textos compreendidos entre o período de 1916 a 2010, e outros quando necessário devido sua grande relevância para a pesquisa.

Os artigos que não correspondem aos objetivos e áreas de interesse do trabalho foram descartados.

Foram utilizadas 91 Referências, destas 04 (4,40%) dissertações, 05 (5,49%) sites, 69 (75,83%) são artigos, 01 (1,10%) Tese, 06 (6,59%) livros, 01 (1,10%) monografia, 05 (5,49%) trabalhos em eventos. Dos 69 artigos em periódicos, 29 (42,03%) são em língua portuguesa, 34 (49,27%) em inglesa e 6 (8,70%) em espanhol.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 SINTOMAS DA TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA

A doença se caracteriza pela sua variedade nas apresentações clínicas. Em geral, apresenta uma fase aguda (aparente e Inaparente) e uma fase crônica (indeterminada assintomática, ou sintomática tardia cardíaca e/ou digestiva) (STORINO; MILEI 1994; SUASNÁBAR et al., 2001; STREIGER et al., 2004).

A fase aguda ou inicial da doença, quando aparente, é caracterizada por miocardite, na maioria das vezes, só traduzível eletrocardiograficamente. As manifestações gerais são febre, mal-estar, cefaléia, astenia, hiporexia, hipertrofia de linfonodos, hepatoesplenomegalia e com pouca frequência meningoencefalite. Os sinais mais característicos da fase aguda são: o chagoma que é um inchaço na região da picada (ARGOLO et al., 2008) e o sinal de Romana que é um edema bipalpebral quando a transmissão ocorre pelo olho (CHAGAS, 1916). As duas aparecem de sete a dez dias após a infecção e permanecem por cerca de dois a quatro meses (PEREIRA; MARCOS; BOAINAIN, 1989; MIRTHA et al., 2004).

A fase crônica é classificada sob três formas clínicas: indeterminada, cardíaca e digestiva (MIRTHA et al., 2004). Na forma indeterminada, as alterações patológicas são pouco significativas, o que torna o diagnóstico clínico difícil; nesta fase, os testes sorológicos geralmente são positivos (MACEDO, 1997), cerca de 60% das pessoas infectadas se encontram nesta forma (MIRTHA et al., 2004).

A forma cardíaca é a mais importante forma de limitação ao doente chagásico e a principal causa de morte (BRASIL, 2005; BRASIL, 2009). Apresenta-se geralmente sem sintomatologia com alterações eletrocardiográficas, quando ocorrem os sinais e sintomas são: palpitações, dispnéia, edema, dor precordial e tonturas (DIAS, 1962; COURA, 2003; MASSARO; REZENDE; CAMARGO, 2008), podendo levar a síndrome de insuficiência cardíaca progressiva, insuficiência cardíaca fulminante ou arritmias graves e morte súbita.

A forma digestiva caracteriza-se por alterações ao longo do trato digestivo, ocasionadas por lesões dos plexos nervosos, com consequentes alterações da motilidade e morfologia, ao nível do trato digestivo, sendo no esôfago e o cólon as manifestações mais comuns. São sinais e sintomas do esôfago: disfagia,

regurgitação, epigastralgia ou dor retroesternal, odinofagia, soluço, ptialismo, emagrecimento, hipertrofia das parótidas. O cólon é acometido por constipação intestinal, meteorismo, distensão abdominal e fecaloma (BRASIL, 2005; BRASIL, 2009). A forma mista caracteriza-se pela associação da forma cardíaca e digestiva. (DIAS, 1962; COURA, 2003; MASSARO; REZENDE; CAMARGO, 2008).

Também pode ocorrer a forma congênita, na qual os sinais clínicos são: hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, equimoses e convulsões decorrentes da hipoglicemia (DIAS, 1962; COURA, 2003; MASSARO; REZENDE; CAMARGO, 2008).

4.2 TRATAMENTO

No tratamento etiológico da infecção humana, foram testadas umas centenas de drogas contra a DC (COURA, 2003). Os primeiros compostos desenvolvidos experimentalmente para o tratamento específico da DC, após a sua descoberta em 1909, foram o atoxyl (arsênico), a tintura de fucsina, o tártaro emético (antimonial pentavalente) e o cloreto de mercúrio. Todos estes compostos se mostraram ineficazes no tratamento proposto (SOBRINHO et al., 2007; CROFT, 1999; COURA; CASTRO, 2002).

Em 1936, um derivado quinoleínico com discreta atividade parasiticida foi empregado pela primeira vez no tratamento da forma aguda da DC (MAZZA; CÁSSIO; ZUCARDI, 1937; OLIVEIRA et al., 2008).

Em 1968, foi realizada uma avaliação meticulosa dos fármacos disponíveis para o *T. cruzi* em condições *in vitro* e *in vivo*. Com base nos resultados obtidos, 27 compostos e mais de 30 antibióticos foram considerados inativos e outros apresentaram efeito supressor da parasitemia, porém não se mostraram curativos. São eles: bisquinaldina, as aminoquinolinas (pentaquina, isopentaquina e primaquina), os arsênicos trivalentes, os aminoglicosídeos, nitrofuranos e os antibióticos (BRENER, 1968).

No final dos anos 60 e início dos anos 70, ocorreram fatos animadores para o tratamento da DC, surgindo as drogas nifurtimox e o benzonidazol (DIAS; SCHOFIELD, 1999). O nifurtimox (5-nitrofurano) foi introduzido na terapêutica em 1967 (BOCK; GONET; HABERKORN, 1969) e o benzonidazol (2- nitroimidazol) em

1972 (SCHOFIELD; JANNIN; SALVATELLA, 2006; CROFT; BARRET; URBINA, 2005).

Desde 1980, o nifurtimox foi retirado do mercado, devido aos diversos efeitos colaterais, primeiramente no Brasil e posteriormente na América do Sul (RASSI et al., 2002; COURA; CASTRO, 2002). Já o benzonidazol um pouco mais efetivo, apesar de apresentar moderada toxicidade, consegue eliminar os parasitas do sangue e tecidos, quando administrado na dose certa e durante o período de dois meses na fase aguda. Porém nenhuma droga demonstrou capacidade curativa (RASSI et al., 1999).

Também são citadas algumas combinações medicamentosas (tabela 1). Estas combinações e os horários de tratamento devem ser adaptados de acordo com a observação de efeitos colaterais (COURA, 2009).

Tabela 1. Combinações medicamentosas, utilizada no tratamento da DC.	
Drogas e Doses	Duração
Nifurtimox 8mg/kg/dia + Benzonidazol 5mg/kg/dia	60 dias
Nifurtimox 8mg/kg/dia + Alopurinol 8-10mg/kg/dia	60 dias
Benzonidazol 5mg/kg/dia + Alopurinol 8-10mg/kg/dia	60 dias
Nifurtimox 8mg/kg/dia + Cetoconazol 5-6mg/kg/dia	60 dias
Nifurtimox 8mg/kg/dia + Fluconazol 5-6mg/kg/dia	60 dias
Nifurtimox 8mg/kg/dia + Itraconazol 5-6mg/kg/dia	60 dias
Benzonidazol 5mg/kg/dia + Cetoconazol 5-6mg/kg/dia	60 dias
Benzonidazol 5mg/kg/dia + Fluconazol 5-6mg/kg/dia	60 dias
Benzonidazol 5mg/kg/dia + Itraconazol 5-6mg/kg/dia	60 dias

Adaptado de (COURA, 2009).

Outras associações duplas ou triplas podem ser testadas, com drogas com diferentes mecanismos de ação. Esta proposta não exclui as investigações de novas drogas para eliminação do agente etiológico, porém até a droga ideal para o tratamento específico da DC ser descoberta, é necessário o desenvolvimento de novas estratégias para alcançar maior eficácia com as drogas antigas, usando

tratamentos combinatórias e desenvolver cursos de experimentação racional para novos medicamentos (COURA, 2009).

Os dois principais medicamentos utilizados no tratamento da DC tem mais de 40 anos desde a sua descoberta, já que investigações sobre o controle da transmissão e o manejo de infectados são pouco realizados com a alegação de que são poucos os investimentos, por se tratar de uma doença negligenciada e não gerar lucro para as empresas farmacêuticas (DIAS, 1985; VIEIRAL, 2002; JORG; STORINO, 2002; DIAS, 2007; MAFALAIA; RODRIGUES, 2010).

Em sua tese de doutorado, a pesquisadora Chung Man Chin, mostra a eficiência que o composto químico nitrofuril apresenta em exterminar o *T.cruzi*. "O nitrofuril é usado como um antimicrobiano tópico, devido ao seu alto grau de toxicidade, mas apresenta alta atividade contra o parasita". Dessa forma, a proposta era diminuir a toxicidade para que o composto pudesse ser utilizado por via oral e para o tratamento durante a fase crônica da doença. Para isso, Chung modificou a molécula de nitrofuril, provocando uma alteração que aumentasse a seletividade para o parasita. O nitrofuril possui ação mutagênica elevada e baixa solubilidade, o que faz com que ele tenha que ser consumido em grandes quantidades. Esse é um dos motivos da toxicidade dessa substância, que pode causar hemólise (quebra das células sanguíneas), muito desconforto, doenças nervosas, entre outras coisas. "Não existem fármacos sem efeitos adversos, mas a ideia é diminuí-los ao máximo" diz Chung, que constatou que, entre os derivados sintetizados, o hidroximetilnitrofuril foi o mais ativo em testes realizados em células *in vitro* e o que apresentou menos toxicidade (BOSQUESI et al., 2008).

Outros quimioterápicos foram testados como: TAK-187 e Ravuconazole (OLIVEIRA et al., 2008; URBINA; DOCAMPO, 2003), Alopurinol (OLIVEIRA et al., 2008; GIANELLA et al., 1997; RASSI et al., 2007), Megazol (OLIVEIRA et al., 2008; DE CASTRO; MEIRELLES, 1990), e Naftimidazóis (OLIVEIRA et al., 2008; FURTADO, 2006), porém nenhum apresentou resultados significantes. Já o Posaconazol, um análogo do itraconazol, recentemente registrado na União Européia, na Austrália e nos Estados Unidos como um antifúngico sistêmico é atualmente o mais forte candidato para novos tratamentos específicos da DC (OLIVEIRA et al., 2008; URBINA et al., 1998; MOLINA et al., 2000).

Também foram investigados os efeitos das drogas benzonidazol e posaconazol sobre os linfócitos B e T (CD4 e CD8), o que mostrou taxa de

sobrevivência em camundongos infectados com *T.cruzi* e tratados com os referidos compostos de 100%, com cerca de 87% curados após o tratamento. No entanto, os resultados apontaram que, quando os camundongos infectados apresentou linfócito T (CD4) em seu sistema imunológico, os parasitos reapareceram, passado o efeito da droga, e a taxa de sobrevivência caiu para 6%. O resultado do tratamento na presença do linfócito T (CD8) foi considerado intermediário, com taxas de sobrevivência entre 81% e 86%, e de cura entre 31% e 66%. Já na presença do linfócito B, as duas drogas tiveram efeitos distintos. O tratamento com benzonidazol resultou numa taxa de 67% de sobrevivência, com 22% de cura. O posaconozol, no entanto, apresentou efeito mais benéfico nesses animais, representando 71% de cura e 100% de sobrevivência (FERRAZ et al., 2009).

4.3 FITOTERÁPICOS PARA O TRATAMENTO DA TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA

Há muito tempo as plantas medicinais são utilizadas no tratamento de doenças parasitárias e muitos trabalhos corroboram com grande importância terapêutica atribuída a produtos de origem vegetal, bem como descrevem a atividade tripanossomicida de vários princípios ativos naturais (MARQUES II, 2011).

A administração de um medicamento natural, com baixa toxicidade, ocasionaria menos efeitos colaterais no paciente. Outra vantagem seria o custo mais baixo para a população, principalmente se o medicamento fosse oriundo de um vegetal de fácil cultivo (MARQUES II, 2011).

Diversas classes, como quinonas, flavonóides, alcalóides e terpenos mostraram-se ativas contra o *T.cruzi*. Entre as quinonas pode-se citar: Naftoquinona b-lapachona, presente em várias espécies vegetais da família *Bignoniaceae*, possui atividade contra as formas amastigota, epimastigota e tripomastigota do parasita. O seu derivado, a 3-alil-b-lapachona, é ativo contra formas tripomastigotas e tem sido sugerido como uma droga alternativa para o uso em bancos de sangue (CASTRO, 1993; GUIMARÃES; FARIA, 2007). Plumbagina, isolada de *Pera benensis* Rusby (Euphorbiaceae), foi 100% ativa na concentração 250 µg/mL de sangue contaminado (GUIMARÃES; FARIA, 2007; FOURNET et al., 1994). *Oxalis erythrorhiza* Gillies, conhecido como boldo da cordilheira, possui benzoquinona

embelina e também alguns alquil fenóis. A embelina mostrou atividade contra o *T.cruzi*, com 100% de lise dos protozoários, em uma concentração de 100 µg/mL (GUIMARÃES; FARIA, 2007; FERESIN et al., 2003).

Dentro dos flavonóides são citados: O 3-metoxiflavonol penduletina e a flavanona sacuranetina, isolados de *Trixis vauthieri*, que eliminaram 99 e 100%, respectivamente, do parasita no sangue infectado, na concentração de 500 µg/mL (RIBEIRO et al., 1997). No extrato de *Lychnophora pohlii*, foram isolaram sete substâncias ativas contra formas tripomastigotas de *T.cruzi*, dentre elas os flavonóides luteolina e vicenina-2, esses demonstraram atividade tripanossomicida significativa na concentração de 500 µg/mL (GRAEL; ALBUQUERQUE; LOES, 2005). O extrato de *Lychnophora staavioides* forneceu 10 flavonóides, que foram testados contra o *T.cruzi*, a substância mais ativa foi a quercetina-3-metil éter, que não causou lise de células sanguíneas, na dose de 500 µg/mL, mostrou-se promissora para uso contra *T.cruzi* em bancos de sangue (TAKEARA et al., 2003).

Alguns alcalóides com atividade tripanossomicida também são citados, como: 2-n-propilquinolina, chimanina B e chimanina D, isolados de *Galipea longiflora*, que apresentaram atividades similares às das drogas de referência nifurtimox e benznidazol, contra cinco cepas de formas epimastigotas do *T.cruzi* (GUIMARÃES; FARIA, 2007; FAIRLAMB, 1994). Os cocsolina, dafnandrina e dafnolina, isolados de *Albertisia papuana* e girocarpina e feantina, isolados de *Gyrocarpus americanus* demonstraram boa atividade anti *T.cruzi* (FOURNET et al., 1994).

Vários terpenos são relatados como compostos tripanossomicidas, tais como: ácido caurenóico isolado de *Mikania obtusata* (ALVES et al., 1995), *Xylopiya frutescens* e de *Viguiera aspillioides* (TAKAHASHI et al., 1994), que apresentaram 100% de atividade contra o *T.cruzi*, na concentração de 1000 µg/mL de sangue contaminado (ALVES et al., 1995; TAKAHASHI et al., 1994). Outros terpenos com ação anti *T.cruzi* são: o ácido xilópico, isolado de *Xylopiya frutescens*, caurenol, isolado de *Viguiera aspillioides* e de *Xylopiya frutescens* (TAKAHASHI et al., 1994), os diterpenos 17-hidroxicauranol e o ácido traquilobânico, isolados de *Viguiera aspillioides*, terpenóides isolados de *Mikania stipulacea* e *Mikania hoehnei* (NASCIMENTO et al., 2004), os diterpenos komarovispirona, dracocequinonas isolados de *Dracocephalum komarovi* (UCHIYAMA et al., 2004), o taxol, um diterpeno isolado de *Dracocephalum komarovi* e o triterpeno tingenona, também extraído da mesma espécie (CASTRO, 1993).

Uma substância usada em cosméticos – a carragenina, derivada de algas do mar irlandesas – poderá contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos contra a (DC). Extratos brutos de espécies vegetais brasileiras, especialmente da família *Lauraceae*, já mostraram, em ensaios *in vitro*, que podem ser úteis no combate ao *T.cruzi*, cujo crescimento chegou a ser inibido em até 100%. Substâncias sintéticas, como as diamidinas aromáticas, também têm sido testadas contra o parasito, demonstrando alta atividade e seletividade (MARQUES I, 2011; VALVERDE, 2011).

Em estudo recente pesquisadores testaram *in vitro* o efeito dos extratos brutos de 92 espécies vegetais brasileiras contra o parasito *T.cruzi*, causador da DC. Dos extratos testados, 11 apresentaram resultados satisfatórios, sendo que sete inibiram o crescimento do parasito entre 50% e 90% e quatro atingiram uma inibição de 100% (MARQUES II, 2011).

Diversas plantas são citadas por apresentarem ação anti-*T.cruzi*, entre elas: *Camellia sinensis* (PAVETO et al., 2004), *Baccharis trimera*, *Cymbopogon citratus*, *Matricaria chamomilla*, *Mikania glomerata*, *Ocimum gratissimum*, *Piper regnellii*, *Prunus domestica*, *Psidium guajava*, *Sambucus canadensis*, *Stryphnodendron adstringens*, *Tanacetum parthenium*, e *Tanacetum vulgare*, com a porcentagem de inibição de crescimento entre 49,5 e 99%. Os extratos não mostraram efeito citotóxico em hemácias de carneiro. Essas plantas medicinais podem ser fontes alternativas de novos compostos clinicamente ativos contra *T.cruzi* (LUIZE et al., 2005).

Na região amazônica pode-se citar também a *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis* que tem ação anti-tripanosomal contra o *Trypanosoma lewisii* (MCKENNA et al., 1998; SÉRPICO et al., 2006) e *T.cruzi* (SÉRPICO et al., 2006; POMILIO et al., 1999), essas plantas são utilizadas para preparar um chá conhecido como *Ayahuasca* que é utilizado em rituais religiosos na região amazônica, tanto por indígenas como pela população local (SÉRPICO et al., 2006). Acredita se que é devido ao uso desse chá que indígenas não se infectam por *T.cruzi* e *Leishmania sp.*

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Já se passaram mais de 100 anos da descoberta da DC, e até hoje não foi desenvolvido nenhum fármaco com potencial satisfatório de cura, o medicamento ainda utilizado é o benzonidazol, porém o mesmo apresenta efeitos colaterais.

Devido o pouco investimento na produção de novos fármacos para o tratamento da DC, pesquisadores direcionam seus esforços para combinações entre os medicamentos já conhecidos entre eles o Nifurtimox, para tentar chegar a melhores resultados, porém nenhuma dessas combinações apresentou índices altos de cura, em todos os estágios de evolução da doença.

Entre os quimioterápicos, o Posaconazol, é o mais forte candidato para novos tratamentos específicos da DC. Em testes com camundongos chegou-se 71% de cura e 100% de sobrevivência, e no mesmo estudo o benzonidazol, medicamento de referência, mostrou apenas 67% de sobrevivência, com 22% de cura.

Um dos métodos alternativos utilizados pela população para o tratamento e prevenção da DC é o uso de fitoterápicos, entre eles podemos citar: *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis*, que são típicos da região amazônica, no entanto o uso desses vegetais preocupa, pois na maioria das espécies não foram feitos testes citotóxicos e mutagênicos.

É importante destacar a farmacobotânica, farmacognosia, genética e toxicologia, como áreas com potencial para realizar pesquisas com vegetais, pois nos mesmos são encontradas substâncias com potencial de cura para várias doenças, em especial a DC. E, em relação a região amazônica onde apenas 5% dos seus vegetais foram estudados, a área de pesquisa é promissora, principalmente para a produção de fármacos no tratamento das doenças negligenciadas, que é uma realidade da região.

REFERÊNCIAS

ALVES, T.M.A; CHAVES, P.P.G; SANTOS, L.M.S.T; NAGEM, T.J; MURTA, S.M.F; Ceravolo, I.P; Romanha, A.J; Zani, C.L. A diterpene from *Mikania obtusata* active on *Trypanosoma cruzi*. **Planta Med**, v. 61, p. 85-87, 1995.

ARGOLO, A.M; FELIX, M; PACHECO, R; COSTA, J. **Doença de chagas e seus principais vetores no Brasil**. Fundação Oswaldo Cruz. Programa Integrado de Doença de Chagas (PIDC). Instituto Oswaldo Cruz. Ação comemorativa do centenário de descoberta da doença de Chagas. Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2008.

ARLENE, G, CORRÊA. Taxol: da descoberta ao uso terapêutico **Revista Química Nova**, vol. 18, n° 5, 1995 Disponível em: http://quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/1995/vol18n5/v18_n5_08.pdf, [acesso em 10 de jun 2011].

BOCK, M; GONERT, R; HABERKORN, A. Studies with Bay 2502 on animals. **Bol Chil Parasitol**, v. 24, p. 13-19, 1969.

BOSQUESI, P.L; ALMEIDA, A.E; BLAU, L; MENEGON, R.F; SANTOS, J.L; CHUNG, M.C. Toxicidade de fármacos nitrofurânicos. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 29(3), p. 231-238, 2008.

BRASIL. **Atenção básica. vigilância em saúde: zoonoses**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília, 2009. 15p.

BRASIL. **Guia de vigilância epidemiológica**. SERIE – A. Normas e manuais técnicos. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Brasília, 2005.

BRENER, Z. Terapêutica experimental da doença de Chagas. In: CANÇADO, J.R. **Doença de Chagas**. Belo Horizonte. p. 510-16, 1968.

CASTRO, S.L. The challenge of Chagas'disease chemotherapy: An update od drugs assayed against *Trypanosoma cruzi*. **Acta Tropica**, v. 53, p. 83-98, 1993.

CHAGAS, C.R.J. Tripanosomíase Americana: Forma aguda da moléstia. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 8, p. 37-69, 1916.

CLARISSA, R, G, DE LIMA; MARIA, A, G, CARDOSO; JANICE, R, ARAKAWA; SURAYA, SAID; SÉRGIO, R, AMBRÓSIO; NILTON, S, ARAKAWA. Biotransformação Do Ácido Caurenóico Pelo Fungo Aspergillus Terreus. **XV Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e XI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação** – Universidade do Vale do Paraíba. Disponível em: http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2011_futuro/anais/arquivos/0251_1047_02.pdf, [acesso em 10 de jun 2011].

COLLI, W; ALVES, M.J.M. Chagas um repensar de abordagens experimentais. **Médicus HC-FMUSP**, v. 1, p. 75-78, 1998.

COSTA, M; DIAS, J.C.P. A descoberta da doença de chagas. **Cad de Ciên e Tecn**, v. 16(2), p. 11-51, 1999.

COURA, J.R. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy - a proposal. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104(4), p. 549-554, 2009.

COURA, J.R. Tripanosomose, Doença de Chagas. **Cienc Cult**, v. 55(1), p. 30-33, 2003.

COURA, J.R; CASTRO, S.L. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 3-24, 2002.

CROFT, S.L. Pharmacological Approaches to Antitrypanosomal Chemotherapy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 94, p. 215-220, 1999.

CROFT, SL; BARRET, M.P; URBINA, J.A. Chemotherapy of trypanosomiases and leishmaniasis. **Trends Parasitol**, v. 21, p. 508-512, 2005.

DAYANA, R, GOUVEA; NORBERTO, P, LOPES. Avaliação do teor de vicenina-2 em folhas de diferentes populações de *Lychnophora salicifolia* Mart. **34ª Reunião da Sociedade Brasileira de Química (SBQ)**, Disponível em: <http://sec.s bq.org.br/cdrom/34ra/resumos/T1849-1.pdf>, [acesso em 10 de jun 2011].

DNDI – **Drugs for Neglected Diseases Initiative**. Disponível em: <http://www.dndi.org.br/>, [acesso em 10 de fev 2012].

DÊNIA, A, SAÚDE-GUIMARÃES; ANGÉLICA, R, FARIA. Substâncias da natureza com atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 17, nº 3, João Pessoa, jul/set 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2007000300021&script=sci_arttext, [acesso em 10 de jun 2011].

DE CASTRO, S.L; MEIRELLES, M.N. Mechanism of action of a nitroimidazole-thiadiazole derivate upon *Trypanosoma cruzi* tissue culture amastigotes. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 85, p. 95-99, 1990.

DIAS, E; DIAS, J.C.P; GARCIA, A.L.R; DIAS, R.B; MACHADO, E.N.M; GOUVEIA, S.C. **Doença de Chagas: Textos de apoio**. Brasília: Ministério da Saúde. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública, 1989.

DIAS, E. Os efeitos da superinfecção sobre a evolução da cardiopatia crônica chagásica. **Rev Goiana Med**, supl. 9, p. 233-239, 1962.

DIAS, J.C.P. Doença de Chagas e a questão da tecnologia. **Bol Oficina Sanit Panam**, v. 99, p. 244-257, 1985.

DIAS, J.C.P. Globalização, iniquidade e doença de Chagas. **Cad Saude Publica**, v. 23, p.13-22, 2007.

DIAS, J.C.P; DIOTAIUTI, L. Triatomíneos e seu controle no Brasil: perspectivas e desafios. **Cad Saú Pub**, v. 16, p. 1-126, 2000.

DIAS, J.C.P; SCHOFIELD, C.J. The evolution of Chagas disease (American trypanosomiasis) control after 90 years since Carlos Chagas discovery. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 94 suppl. I, p. 103-121, 1999.

DIAS, J.C.P; SILVEIRA, A.C; SCHOFIELD, C.J. The Impact of Chagas Disease Control in Latin America. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 97(5), p. 603-612, 2002.

EDITH, C, L, CAZEDEY; ROBERTA, DE, C, P, AZEVEDO; ÉRIKA, DE, F, SILVA; MAGALI, B, DE, ARAÚJO. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação de itraconazol em produtos farmacêuticos por clae. **Química Nova**, vol. 30, n^o 4, 774-776, 2007. Disponível: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n4/a04v30n4.pdf>, [acesso em 10 de jun 2011].

FÁBIO, A, DE, MOLFETTA. **Planejamento de quinonas com atividade tripanossomicida**. (Tese) Doutorado em Ciências. Universidade de São Paulo, (São Carlos), 2007. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75131/tde-14052007-150816/pt-br.php>, [acesso em 10 jun de 2011].

FAIRLAMB, A.H. Trypanotione metabolism in *Trypanosoma cruzi*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 89 (Suppl. I), p. 37, 1994.

FERESIN, G.E; TAPIA, A; SORTINO, M; ZACCHINO, S; ARIAS, A.R; INCHAUSTI, A; YALUFF, G; RODRIGUEZ, J; THEODULOZ, C; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. Bioactive alkyl phenols and embelin from *Oxalis erythrorhiza*. **J Ethnopharmacol**, v. 88, p. 241–247, 2003.

FERRAZ, M.L; GAZZINELLI, R.T; ALVES, R.O; URBINA, J.A; ROMANHA, A. Absence of CD4⁺ T lymphocytes, C8⁺ T lymphocytes, or B lymphocytes has different effects on the efficacy of Posaconazole an Benznidazole in treatment of experimental acute *Trypanosoma cruzi* infection. **Antim Agents Chemoth**, v. 53, p. 174-179, 2009.

FIOCRUZ. **Agência Fiocruz de Notícia**. OMS inaugura iniciativa inédita para controle global da doença de chagas. Disponível em <http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm>, [acesso em 27 de Mar 2011].

FIOCRUZ. **Centenário Fundação Oswaldo Cruz**. Ministerio da Saúde, 2000.

FOURNET, A; ROJAS, A.A; INCHAUSTI, A; ASCURRAT, M; FLEITAS, N; RODRIGUEZ, E. *In vitro* activity and mutagenicity of bisbenzilisquinolines and quinones against *Trypanosoma cruzi* Trypomastigotes. **Phytother Res**, v. 8, p. 141-144, 1994.

FURTADO, F. Dobradinha contra Chagas. **Ciência Hoje**, v. 39, p. 44-45, 2006.

GIANELLA, A; HOLZMAN, A; LIOSH, N; BARJA, Z.Y; PEREDO, C. Eficácia del alopurinol en la enfermedad de Chagas crônica. Resultados del estudio realizado en Santa Cruz, Bolivia. **Bol Cientif Cenotrop**, v. 16, p. 25-30, 1997.

GRAEL, C.F.F; ALBUQUERQUE, S; LOPES, J.L. Chemical constituents of *Lychnophora pohlii* and trypanocidal activity of crude plant extracts and of isolated compounds. **Fitoterapia**, v. 76, p. 73-82, 2005.

GUHL, F; SCHOFIELD, C.J. Population genetics and control of Triatominae. **Parasitol Today**, v. 12, p. 169-70, 1996.

GUHL, F; VALLEJO, G.A. Interruption of Chagas disease transmisión in the Andean Countries: Colombia. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 94, p. 413, 1999.

GUIMARÃES, D.A.S; FARIA, A.R. Substâncias da natureza com atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. **Rev Bras Farmacogn**, v. 17(3), p. 455-465, 2007.

II, MARQUES, F. **Plantas brasileiras se mostram promissoras contra o parasito causador da doença de Chagas**. Agencia Fiocruz de Noticias. Disponível em <http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=2641&sid=9>, [acesso 2011 Mar 27].

JÖRG, M; STORINO, R.A. La enfermedad de Chagas em el siglo XXI: consenso para una asignatura pendiente. Consenso Argentino sobre la Enfermedad de Chagas. **Rev Argent Cardiol**, v.70, p. 9-10, 2002.

JURBERG, J; GALVÃO, C; NOIREAL, F; CARVALHO, R; ROCHA, D; LENT, H. Uma Iconografia dos Triatomíneos (Hemíptera: Reduviidae). **Entomol Vectores**, v. 11(3), p. 454-494, 2004.

LUIZE, P.S; TIUMAN, T.S; MORELLO, L.G; MAZA, P.K; NAKAMURA, T.U; FILHO, B.P.D. et al. Effects of medicinal plant extracts on growth of *Leishmania (L.) amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. **Rev Bras Ciên Farm**, v. 41 (1), p. 85-94, 2005.

MSF. **Informativo médicos sem fronteiras**. v. 24, 2009.

MACEDO, V.O. Forma indeterminada da doença de Chagas. In: DIAS, J.C.P; COURA, J.R. (eds). **Clínica e terapêutica da doença de Chagas**. Rio de Janeiro, p. 135-151, 1997.

MALAFAIA, G; RODRIGUES, A.S.L. Centenário do descobrimento da doença de Chagas: desafios e perspectivas. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 43(5), p. 483-485, 2010.

MARA, R, K, SARTORI. **Atividade antimicrobiana de frações de extratos e compostos puros obtidos das flores de *Acmela brasiliensis* SPRENG (*Wedelia paludosa*) (ASTERACEAE)**. (Dissertação) Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade do Vale do Itajaí (Itajaí), 2005. Disponível em: http://www6.univali.br/tede/tde_arquivos/3/TDE-2006-06-12T135214Z-68/Publico/Mara%20Rubia%20Sartori.pdf, [acesso em 10 de jun 2011].

MARCELA, L, FERRAZ. **Influência de citocinas e células do sistema imune na atividade do inibidor da biossíntese de ergosterol (Posaconazol) na infecção experimental pelo *Trypanossoma cruzi***. (Dissertação) Mestrado em Ciência da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz, RJ. Disponível em:

<http://www.bvssp.iciict.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=236>, [acesso em 10 de jun 2011].

MARIANO, G, S, VIEIRA. **Estudo químico de xylopia nitida dunal (annonaceae)**. (Dissertação) Mestrado em Química. Universidade Federal do Ceará (Fortaleza), 2010. Disponível em: <http://www.pgquim.ufc.br/wp-content/uploads/2011/11/Disserta%C3%A7%C3%A3o-Final.pdf>, [acesso em 10 de jun 2011].

MARITANA, FARIAS. **Estudo da síntese da 5-laurilamino-8-hidroxi-1,4-naftoquinona e sua complexação com metais de transição**. (Dissertação) Mestrado em Química Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre), 1998. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/21837/000216938.pdf?sequence=1>, [acesso em 10 de jun 2011].

MARQUES, F. **Novos tratamentos e terapias contra doença de Chagas serão apresentados em simpósio**. Agencia Fiocruz de Noticias. Disponível em <<http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=2639&sid=9&tpl=printer view>>, [acesso em 23 de Mar 2011].

MASSARO, D.C; REZENDE, D.S; CAMARGO, L.M.A. Estudo da Fauna de Triatomíneos e da Ocorrência de Doença de Chagas em Monte Negro, Rondônia, Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 11, p. 228-240, 2008.

MAZZA, S; CÁSSIO, R; ZUCARDI, E.L. Primer caso agudo de enfermedad de Chagas comprobado em Tucumán y su tratamiento com Bayer 7602. **Misión de Estudios de Patologia Regional (MEPRA)** v. 32, p. 3-18, 1937.

MCKENNA, D.J; CALLAWAY, J.C; Grob, C.S. The scientific investigation of Ayahuasca: a review of past and current research. **The Heffer Review of Psychedelic Research**, v. 1, p. 65-77, 1998.

MILTON, N, DA, SILVA; VÍTOR, F, FERREIRA; MARIA, C, B, V, DE, SOUZA. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na b-lapachona e derivados. **Revista Química Nova**, vol. 26, nº 03, mai/jun 2003. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000300019, [acesso 10 de jun 2011].

MIRTHA, L.S; BARCO, M.L; FABBRO, D.L; ARIAS, E.D; AMICONE, N.A. Estudo longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica, residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 37(5), p. 365-375, 2004.

MOLINA, J; FILHO, O.M; BRENER, Z; ROMANHA, A.J; LOEBENBERG, D; URBINA, J.A. Activities of the triazole derivate SCH 56592 (Posaconazole) against drug-resistant strains of the protozoan parasite *Trypanosoma* (*Schizotrypanum*) *cruzi* in immunocompetent and immunosuppressed murine host. **Antim Agents Chemoth** v. 44, p. 150-155, 2000.

MOREL, C.M; LAZDINS, J; CHAGAS, D. **Nature Reviews Microbiology**. London: Nature Publishing Group, p. 14-15, 2003.

NASCIMENTO, A.M; CHAVES, J.S; ALBUQUERQUE, S; OLIVEIRA, D.C.R. Trypanocidal properties of *Mikania stipulacea* and *Mikania hoehnei* isolated terpenoids. **Fitoterapia**, v. 75, p. 381-384, 2004.

NETO, V.A; PASTERNAK, J. Centenário da doença de Chagas. **Rev Saú Púb**, v. 43(2), p. 381-382, 2009.

OLIVEIRA, M.F; DIAS, A.T.N; PONTES, V.M.O; JÚNIOR, A.S.S; COELHO, H.L.L; COELHO, I.C.B. Tratamento etiológico da doença de chagas no Brasil. **Rev Pato Trop**, v. 37 (3), p. 209-228, 2008.

OXFORD. world development report. **Investing in Health**. Oxford University Press, New York. p.329, 1993.

PAVETO, C; GUIDA, M.C; ESTEVA, M.I; MARTINO, V; COUSSIO, J; FLAWIÁ, M.M; TORRES, H.N. Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity of Green Tea (*Camellia sinensis*) Catechins. **Antim Agents Chemoth**, v.48(1), p. 69-74, 2004.

PEREIRA, V.L; MARCOS, D.A.A; BOAINAIN, E. Xenodiagnostico, Hemocultura e teste de lise mediada pelo complemento, como critérios de seleção de pacientes chagásicos crônicos para quimioterapia. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 31, p. 301-307, 1989.

POMILIO, A.B; VITALE, A.A; CIPRIAN-OLLIVIER, J; CETKOVICH-BAKMAS, M; GÓMEZ, R; VÁZQUEZ, G. ayahoasca: an experimental psychosis that mirrors the transmethylation hypothesis of schizophrenia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 65, p. 29-51, 1999.

RASSI, A; AMATO, N.V.A; SIQUEIRA, A.F; FERRIOLLI, F.F; AMATO, V.S; RASSI, J.A. Efeito protetor do benznidazol contra a reativação parasitária em pacientes cronicamente infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e tratados com corticóide em virtude de afecções associadas. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 32, p. 475-482, 1999.

RASSI, A; AMATO-NETO, V; SIQUEIRA, A.F; FERRIOLI-FILHO, F; AMATO, V.S; RASSI, G.G; RASSI, J.A. Tratamento da fase crônica da doença de Chagas com nifurtimox associado a corticóide. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, p. 547-550, 2002.

RASSI, A; LUQUETTI, A.O; RASSI, A.J.R; RASSI, G.G; RASSI, S.G; DA SILVA, I.G; RASSI, A.G. Specific treatment for *Trypanosoma cruzi*: lack of efficacy of allopurinol in the human chronic phase of Chagas disease. **Am J Trop Med Hyg**, v. 76, p. 58-61, 2007.

REICHE, E.M.V; INOUE, M.M.Z; PONTELLO, R; MORIMOTO, H.K; ITOW, J.S; MATSUO, T. *et al.* Seropositivity for anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies among blood donors of the. Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, Londrina, Brazil . **Inst Med Trop**, v. 38, p. 233-240, 1996.

RIBEIRO, A; SANTOS, L.M.S.T; ROMANHA, A.J; VELOSO, D.P; ZANI, C.L. Trypanocidal flavonoids from *Trixis vauthieri*. **J Nat Prod**, v. 60, p. 836-838, 1997.

SCHOFIELD, C.J; JANNIN, J; SALVATELLA, R. The future of chagas disease control. **Trends Parasitol**, v. 22, p. 583- 588, 2006.

SEBASTIÃO, F, P, JÚNIOR; VANESSA, L, ALVES; FABYANNE, S, MOURA; LARISSA, F,A, VIEIRA; LUCIA, M, CONSERVA; ROSANGELA, P,L, LEMOS. Constituintes químicos das folhas e caule de *Croton sellowii* (Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, vol. 16, n° 3, João Pessoa, jul/set 2006, Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2006000300018, [acesso em 10 de jun 2011].

SILVIA, H, TALEB-CONTINI; ALEXANDRE, KANASHIRO; LUCIANA, M, KABEYA; ANA, C, M, POLIZELLO; YARA, M, LUCISANO-VALIM; DIONÉIA, C, R, DE OLIVEIRA. Efeito imunomodulatório de flavonóides metoxilados isolados de duas espécies de *Chromolaena*: relação estrutura-atividade. **29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Disponível em: <http://sec.s bq.org.br/cd29ra/resumos/T1374-2.pdf>, [acesso em 10 de jun 2011].

SÉRPICO, R.L; CAMURÇA, D.M; ZANZINI, E.S. **Ayahuasca. revisão teórica e considerações botânicas sobre as espécies**. Monografia, conclusão do curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas pela Universidade Guarulhos, 2006.

SOBRINHO, J.L.S; MEDEIROS, F.P.M, L.A; ROCA, M.F; SILVA, K.E.R; LIMA, L.N.A; NETO, P.J.R. Delineamento de alternativa as terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas. **Rev Pato trop**, v. 36 (2), p.103-118, 2007.

STORINO, R; MILEI, J. Evolución natural y estudios longitudinales. *In*: Storino, R; Milei, J, D. **Enfermedad de Chagas**. Argentina. p.593-604, 1994.

STREIGER, M.L; BARCO, M.L; FABBRO, D.L; ARIAS, E.D; AMICONE, N.A. Estudo longitudinal e quimioterapia específica em crianças, com doença de Chagas crônica,

residentes em área de baixa endemicidade da República Argentina. **Rev. Soc. Bras Med Trop**, v. 37(5), p. 365-375, 2004.

SUASNÁBAR, D.F; ARIAS, E, STREIGER, M; BARCO, M; AMICONE, N; MIGLIETTA, H. Evaluación de la quimioterapia específica en infectados chagásicos adultos en fase indeterminada con más de quince años de seguimiento. **Rev de la Fed Arg de Cardio**, v. 30, p. 496-503, 2001.

TAKAHASHI, J.A; BOAVENTURA, M.A.D; OLIVEIRA, A.B; CHIARI, E, VIEIRA, H.S. Isolamento e atividade tripanossomicida de diterpenos caurânicos de *Xylopiia frutescens* Aubl. **17º Reunião da Sociedade Brasileira de Química**, 1994.

TAKEARA, R; ALBUQUERQUE, S; LOPES, N.P; LOPES, J.L.C. Trypanocidal activity of *Lychnophora staavioides* Mart.(Vernonieae, Asteraceae). **Phytomedicine**, v. 10, p. 490-493, 2003.

TARTAROTTI, E, TERCÍLIA, M; VILELA, AO, CERON, C.R. Problemática vetorial da Doença de Chagas. **Arq Ciênc Saúde**, v. 11(1), p. 44-7, 2004.

UCHIYAMA, N; ITO, M; KIUCHI, F; HONDA, G; TAKEDA, Y; KHODZHIMATOV, O.K. et al. A trypanocidal diterpene with novel skeleton from *Dracocephalum komarovi*. **Tetrahedron Lett**, v. 45, p. 531-533, 2004.

URBINA, J.A; DOCAMPO, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. **Trends Parasitol**, v. 19, p. 495-501, 2003.

URBINA, J.A; PAYARES, G; CONTRERAS, L.M; LIENDO, A; SANOJA, C; MOLINA, J. et al. Antiproliferative effects and mechanism of action of SCH 56592 against *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi*: *in vitro* and *in vivo* studies. **Antim Agents Chemoth**, v. 42, p. 1771-1777, 1998.

VALVERDE, R. **Substância usada em cosméticos poderá contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos para a doença de Chagas**. Agência Fiocruz de Notícias. Disponível em

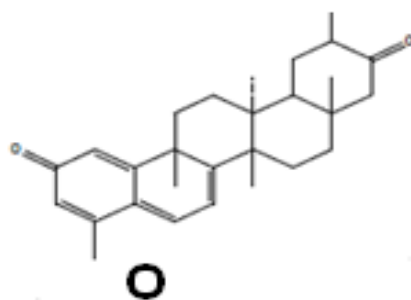
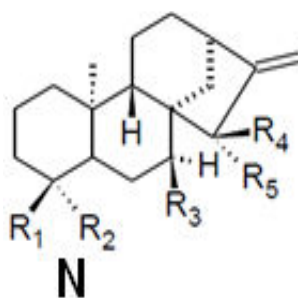
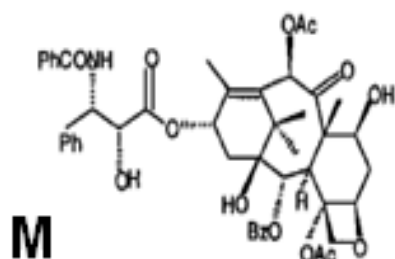
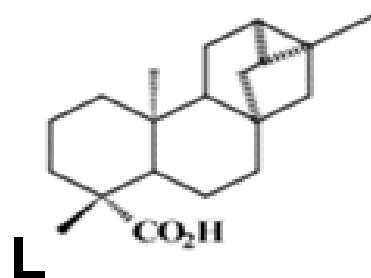
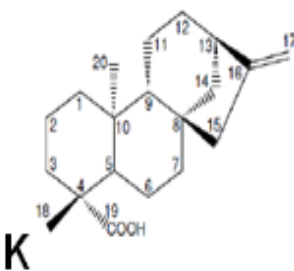
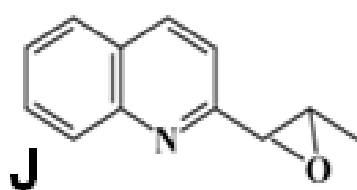
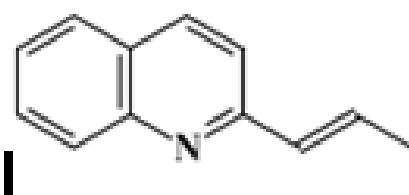
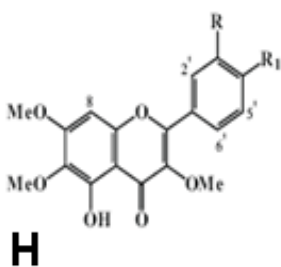
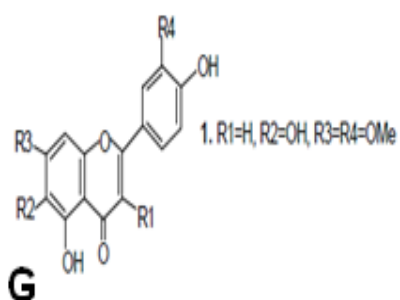
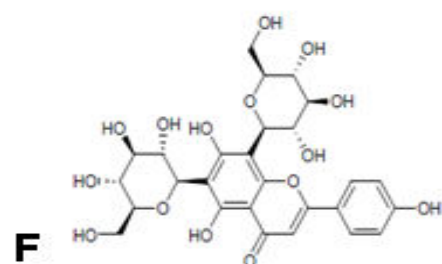
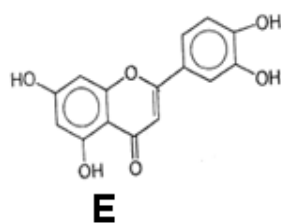
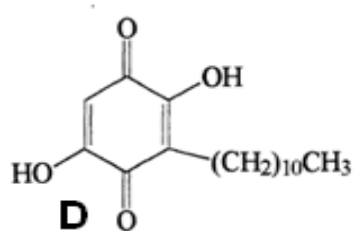
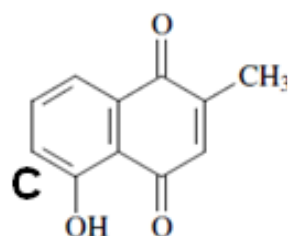
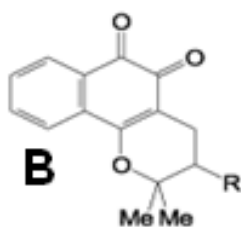
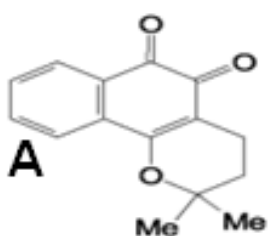
<<http://www.fiocruz.br/ccs/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=2644&sid=9> >,[acesso 3 de jun 2011].

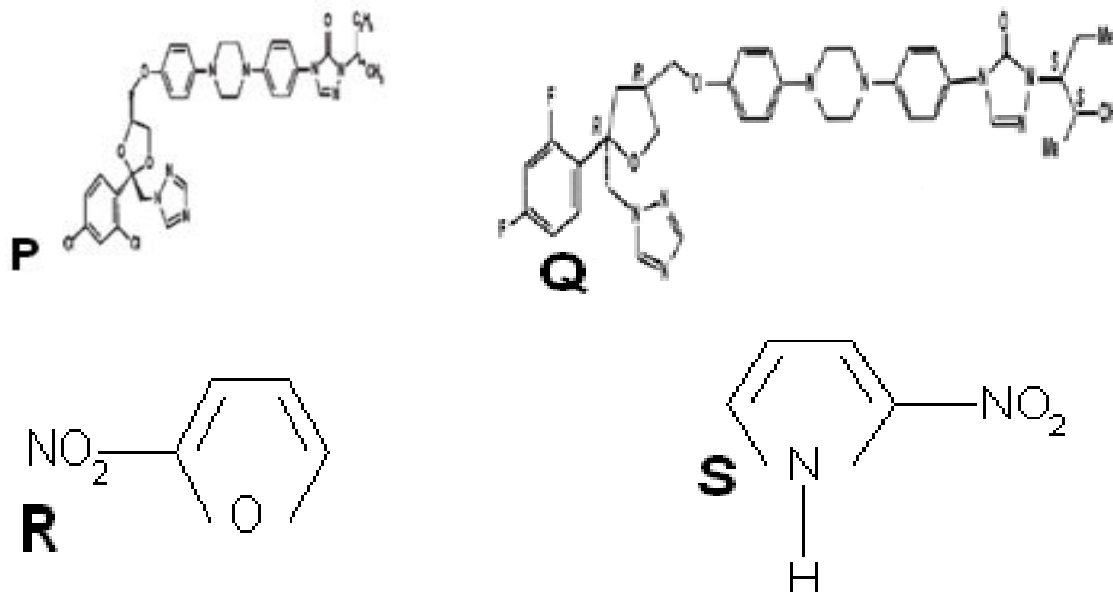
VANESSA, G, RODRIGUES; FERNANDO, C, SILVA; LUCIENIR, P, DUARTE; GRÁCIA, D, F, SILVA; SIDNEY, A, V, FILHO; JACQUELINE, A, TAKAHASHI; WILLIAM, S, T, SALLUM. Teste de atividade inibitória sobre a enzima acetilcolinesterase de extratos de raízes de *Maytenus imbricata*. **XXIV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química – MG** Viçosa-MG, 30 de outubro a 01 de novembro de 2010. Disponível em: http://www.ersbq2010.org/arquivos_internos/artigos/656SBQ10acetilcolinesterase+CORRIGIDA+1.pdf, [acesso em 10 de jun 2011].

VIEIRA, C. Globalización, comercio internacional y equidad en materia de salud. **Rev Panam Salud Pública**, v. 11, p. 425-429, 2002.

ANEXO I

Estruturas químicas dos fármacos utilizados para o tratamento da tripanossomíase americana.





A – B-Lapachona-orto-naftoquinona, (MILTON; VÍTOR; MARIA.,2011).

B – Alil-β-lapachona,(MILTON; VÍTOR; MARIA.,2011).

C – Plumbagina, (FÁBIO., 2011).

D – Embelina, (MARITANA., 2011).

E – Luteolina, (MARA.,20110).

F – Vicenina-2, (DAYANA; NORBERTO., 2011).

G – Quercetina 3-metil-eter, (SILVIA et al., 2011).

H – Penduletina, (SEBASTIÃO et al., 2011).

I – Chimanina B, (DÊNIA; ANGÉLICA., 2011).

J – Chimanina D (DÊNIA; ANGÉLICA., 2011).

K – Ácido caurenóico, (CLARISSA et al., 2011).

L – Ácido traquilobânico, (DÊNIA; ANGÉLICA., 2011).

M – Taxol, (ARLENE., 2011).

N – Ácido xilópico, (MARIANO., 2011).

O – Triterpeno Tingenona, (VANESSA., 2011).

P – Itraconazol, (EDITH et al., 2011).

Q – Posaconzaol, (MARCELA., 2011).

R – Nifurtimox.

S – Benzonidazol.

ANEXO II

**Aceite para Publicação da Revista Saúde da Universidade de Santa Maria –
RS.**



ISSN 2236-5824

CAPA	SOBRE	PÁGINA DO USUÁRIO	PESQUISA	ATUAL	ANTERIORES	NOTÍCIAS
Capa > Usuário > Autor > Submissões > #4813 > Avaliação						
#4813 Avaliação						
RESUMO AVALIAÇÃO EDIÇÃO						
Submissão						
Autores	Whatani Silva Bezerra, Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti, Luis Marcelo Aranha Camargo					
Título	A Busca de fármacos para tratamento da Tripanossomíase Americana: 103 anos de negligência					
Seção	Artigos de Revisão					
	Mara Dickel					
Editor	Cláudia Alves					
	Rosmari Horner					
	Revista Saúde UFSM					
Avaliação						
Rodada 1						
Versão para avaliação	4813-21589-2-RV.DOCX 2012-03-13					
Iniciado	2012-04-01					
Última alteração	2012-06-04					
Arquivo enviado	Avaliador A 4813-23609-1-RV.DOC 2012-04-20					
	Avaliador A 4813-23609-2-RV.DOCX 2012-04-20					
Decisão Editorial						
Decisão	Aceitar 2012-06-14					
Notificar editor	Comunicação entre editor/autor 2012-06-06					
Versão do editor	4813-22171-1-ED.DOCX 2012-03-13					
Versão do autor	4813-24627-1-ED.DOCX 2012-05-31 EXCLUIR					
	4813-24627-2-ED.DOC 2012-06-06 EXCLUIR					
	4813-24627-3-ED.DOCX 2012-06-06 EXCLUIR					
Transferir Versão do Autor	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Procurar...		<input type="button" value="Transferir"/>			