

Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

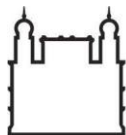


FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS – FARMANGUINHOS

DANIELLE ALMEIDA DE CARVALHO

Óleos Essenciais contra vetores da Doença de Chagas

Rio de Janeiro
2019



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Danielle Almeida de Carvalho

Óleos Essenciais contra vetores da Doença de Chagas

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Ana Claudia Fernandes Amaral

Rio de Janeiro
2019

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

C331o Carvalho, Danielle Almeida de

Óleos essenciais contra vetores da Doença de Chagas. / Danielle Almeida de Carvalho. – Rio de Janeiro, 2019.

xvii, 40 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Ana Claudia Fernandes Amaral.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais Farmacêuticas, 2019.

Bibliografia: f. 36-40

1. Óleos Essenciais. 2. Doença de Chagas. 3. Inseticidas Naturais. I. Título.

CDD 615.1

Danielle Almeida de Carvalho

Óleos Essenciais contra vetores da Doença de Chagas

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Pós-Graduação *Lato sensu* de Farmanguinhos da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Aprovada em: __/__/____

BANCA EXAMINADORA

D.Sc. Ana Claudia Fernandes Amaral
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

D.Sc. Aline de Souza Ramos
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

M.Sc. Arith Ramos dos Santos
Instituto de Tecnologia em Fármacos – FIOCRUZ

Rio de Janeiro
2019

Dedico este Trabalho à minha Família e todos amigos que apoiaram a busca deste conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família que tanto se orgulha e apoia meus novos projetos.

Agradeço à minha orientadora Ana Claudia, por todo apoio e paciência com este trabalho.

Agradeço aos amigos e colegas de trabalho o apoio a esta escrita.

Agradeço ao Universo e todas as forças convergentes e ressonantes que me fizeram chegar até aqui e me aprofundar o conhecimento nesta existência.

Agradeço a todos profissionais que indireta ou diretamente influenciaram nesta busca de informações inovadoras e de medidas naturais. Fazendo crescer em mim, a admiração pelo conhecimento das plantas aromáticas e suas atividades terapêuticas.

RESUMO

A doença de Chagas é uma infecção que tem como agente etiológico o protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. É considerada uma das principais endemias da América Latina devido ao seu elevado impacto social e econômico. A principal forma de transmissão do protozoário ao homem e outros mamíferos envolve contaminação da pele e mucosas pelas fezes contaminadas dos insetos hematófagos da subfamília Triatominae ou ingestão de insetos vetores contaminados e triturados em alguns alimentos. A pesquisa foi realizada por meio de revisão bibliográfica de caráter exploratório. Com base nos dados coletados, é possível afirmar que as plantas aromáticas atuam na redução de ocorrência de infecções oriundas de insetos hospedeiros, uma vez que os óleos extraídos dessas, possuem a capacidade de extinguir alguns vetores e atuarem na inibição de sua alimentação.

Palavras-chave: Óleos essenciais; Doença de Chagas; Inseticidas Naturais

ABSTRACT

Chagas disease is an infection that has as etiological agent the flagellate protozoan *Trypanosoma cruzi*. It is considered one of the main endemic diseases in Latin America due to its high social and economic impact. The main form of transmission of the protozoan to humans and other mammals involves contamination of the skin and mucous membranes by the contaminated feces of the hematophagous insects of the subfamily Triatominae or ingestion of infected and contaminated vector insects in some foods. The research was carried out through an exploratory bibliographical review. Based on the collected data, it is possible to affirm that the aromatic plants act in the reduction of the occurrence of infections from host insects, since the oils extracted from these, have the capacity to extinguish some vectors and act in the inhibition of their feeding.

Keywords: Essential oils; Chagas disease; Natural insecticides.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Doença de Chagas, ciclo de vida do <i>Trypanosoma cruzi</i> | 14 |
| Figura 2 – Distribuição dos casos de doença de Chagas aguda, segundo o município de residência e ano de notificação, 2012 a 2016..... | 16 |
| Figura 3 – Taxas de mortalidade por estados, 2014 a 2016..... | 18 |
| Figura 4 – Ocorrência e distribuição dos triatomíneos de importância epidemiológica, segundo município de residência de captura e ano de notificação, 2012 e 2016..... | 20 |
| Figura 5 – Drogas utilizadas no tratamento da doença de Chagas..... | 21 |
| Figura 6–Substâncias ativas contra os vetores da doença de Chagas..... | 33 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 – Forma de transmissão da doença de Chagas aguda, segundo ano de notificação, 2012 a 2016..... | 17 |
|---|----|

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------|----------------------------------|
| DCA | Doença de Chagas Aguda |
| DEET | N,N-dietil-m-metilbenzamida |
| DTNs | Doenças Tropicais Negligenciadas |
| NO | Óxido Nítrico |
| OEs | Óleos essenciais |
| RDC | Resolução de Diretoria Colegiada |
| P&D | Pesquisa e Desenvolvimento |

Sumário

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 13 |
| 2. DESENVOLVIMENTO | 14 |
| 2.1 Abrangência e Transmissão da Doença de Chagas | 14 |
| 2.2 Vetores | 19 |
| 2.3 Tratamento | 21 |
| 2.4. Óleos Essenciais | 23 |
| 2.5. Atividade Repelente | 24 |
| 3. OBJETIVOS | 24 |
| 3.1 Objetivo Geral..... | 24 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 24 |
| 4. METODOLOGIA | 25 |
| 4.1 Limite de Tempo..... | 25 |
| 4.2 Bases de Dados | 25 |
| 4.3 Idiomas e Descritores..... | 25 |
| 5. Atividade Biológica de Óleos Essenciais | 25 |
| 5.1 Avaliação da Atividade Repelente..... | 25 |
| 5.2 Avaliação da Atividade Inseticida e Antialimentar | 29 |
| 5.3 Monoterpenos contra vetores da doença de Chagas | 31 |
| 6. CONCLUSÃO | 35 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 37 |

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é considerada uma doença negligenciada, e, segundo Valverde (2019), as doenças negligenciadas são um grupo de doenças tropicais endêmicas, especialmente entre as populações pobres da África, Ásia e América Latina. Juntas, causam entre 500 mil e 1 milhão de óbitos anualmente. As medidas preventivas e o tratamento são conhecidos, mas não são disponíveis universalmente nas áreas mais pobres do mundo.

Nesse contexto, um estudo sobre o financiamento mundial de inovação para doenças negligenciadas revelou que menos de 5% deste financiamento foram investidos no grupo das doenças negligenciadas, por exemplo, doença do sono, leishmaniose e doença de Chagas, ainda que mais de 500 milhões de pessoas sejam ameaçadas por estas doenças parasitárias (G-FINDER, 2017).

As doenças negligenciadas são um problema global de saúde pública, mas a P&D das indústrias farmacêuticas é orientada quase sempre pelo lucro, estando o setor industrial privado focado nas doenças globais para as quais medicamentos podem ser produzidos e comercializados com geração de lucros. Com baixo poder aquisitivo e sem influência política, os pacientes e sistemas de saúde mais pobres não conseguem gerar o retorno financeiro exigido pela maior parte das empresas voltadas ao lucro (VALVERDE, 2019).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Abrangência e Transmissão da Doença de Chagas

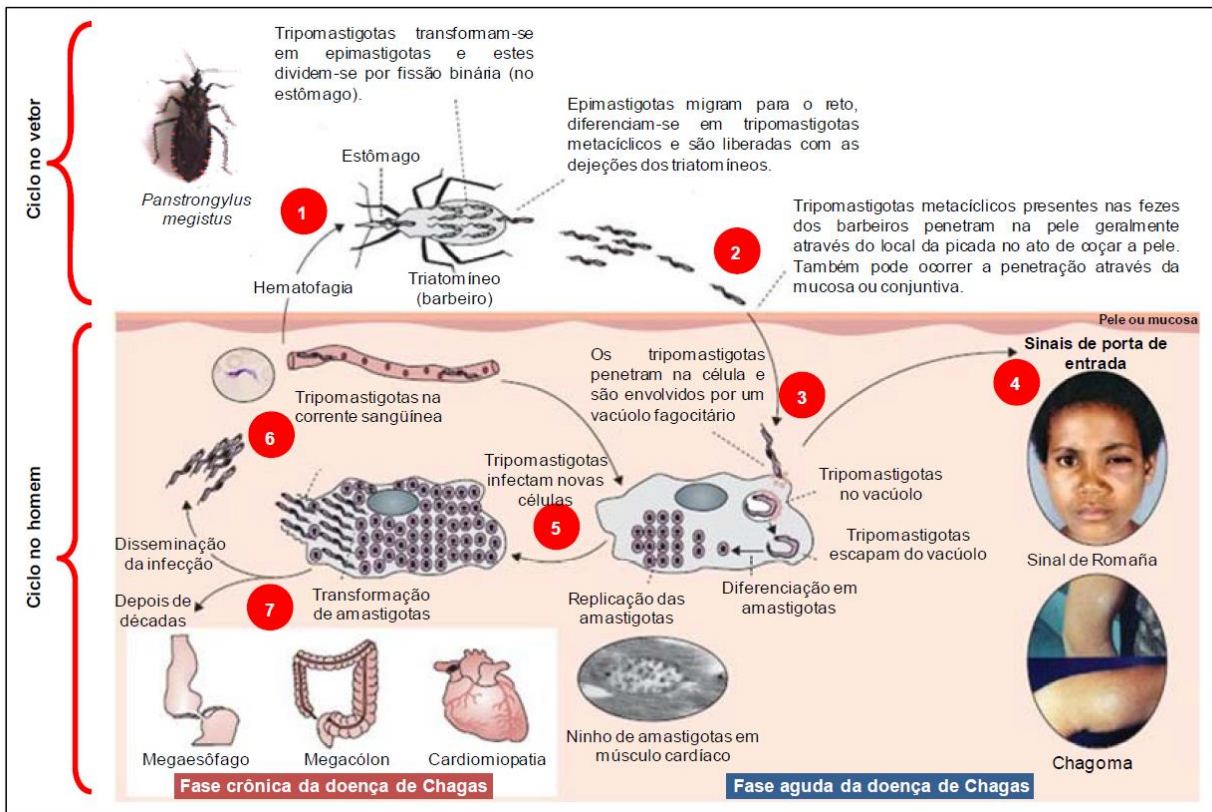
Hotez et al. (2017) descrevem que a pobreza continua a ser o principal determinante social das doenças tropicais negligenciadas (DTNs), mas nas últimas décadas a desestabilização política acelerou o declínio econômico e promoveu um aumento substancial na incidência das DTNs. Diante dessas premissas, a doença de Chagas, ou Tripanosomíase Americana, é uma infecção que tem como agente etiológico o protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (JURGBERG et al., 2014). A principal forma de transmissão do protozoário ao homem e outros mamíferos envolve contaminação da pele e mucosas pelas fezes contaminadas dos insetos hematófagos da subfamília Triatominae. Essa enfermidade não é transmitida ao ser humano diretamente pela picada do inseto, que se infecta com o parasita quando suga o sangue de um animal contaminado. A transmissão ocorre quando a pessoa coça o local atingido pelo inseto e as fezes eliminadas pelo barbeiro penetram pelo orifício causado pela picada (Figura 1).

Molina et al. (2018) descrevem que o curso clínico da doença de Chagas compreende geralmente uma fase aguda e uma fase crônica. A Infecção aguda pode ocorrer em qualquer idade, embora geralmente durante os primeiros anos de vida seja assintomática na maioria dos casos. Os sintomas da fase aguda incluem febre, inflamação no local de inoculação, edema palpebral unilateral, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia, que é o aumento do fígado e baço pelo aumento da atividade imunológica. A fase aguda dura 4-8 semanas e a parasitemia diminui substancialmente a partir de 90 dias. A doença aguda grave ocorre em menos de 1% a 5% dos pacientes e inclui manifestações como miocardite aguda, derrame pericárdico e meningoencefalite.

A maioria dos recém-nascidos infectados congênitos é assintomática ou tem sintomas leves, mas uma minoria tem doença grave com risco de vida. A maior mortalidade das doenças transmitidas por vetores é devida à transmissão oral que pode

causar a doença mais grave. Outros mecanismos são a transmissão por via congênita, transplante de órgãos transfusional e acidentes laboratoriais.

Figura 2 – Doença de Chagas, ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi*



Fonte: Rassi et al. (2010)

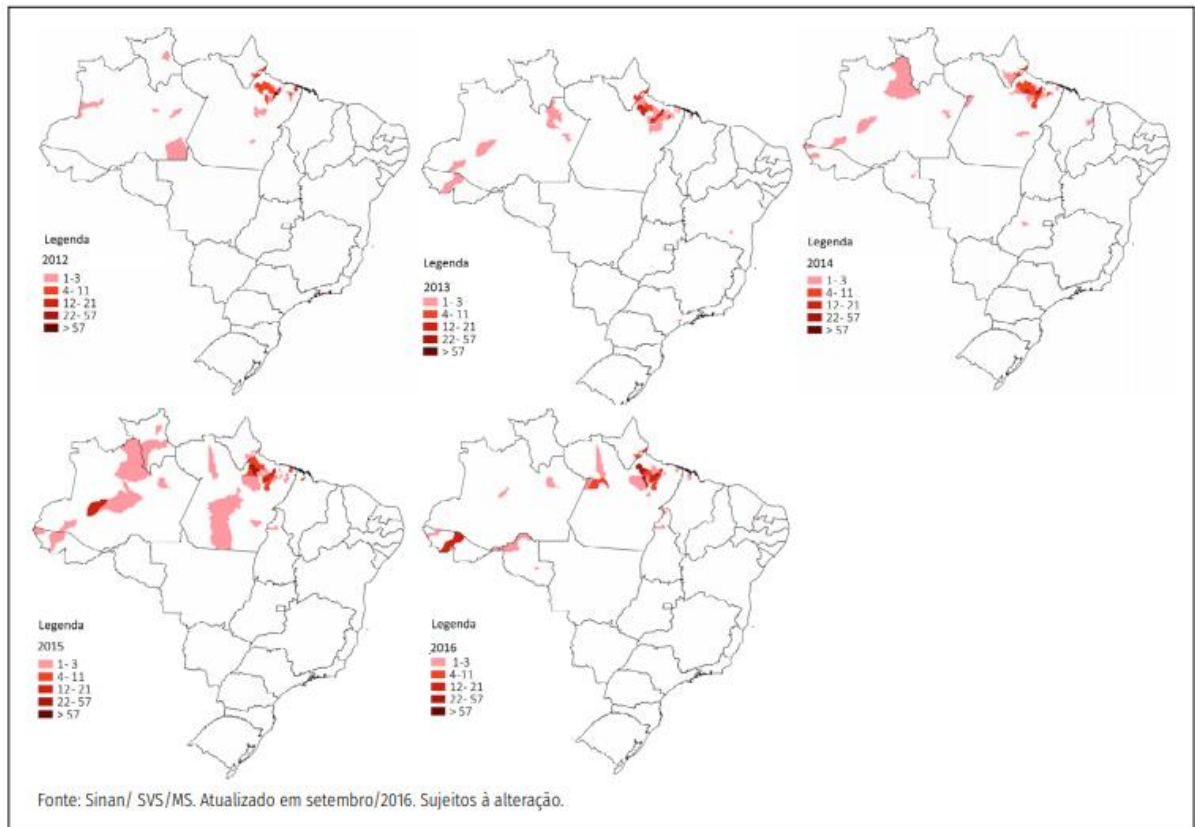
Devido ao ciclo silvestre da doença ocorrer somente no continente americano, sua distribuição espacial se limita a ele primariamente. Nesse contexto, o programa denominado “Iniciativa Cone Sul” desenvolvido pela Argentina, Brasil, Bolívia, Chile, Paraguai e Uruguai, conduziram a uma série de ações coordenadas de controle de vetores da doença de Chagas, incluindo melhorias na moradia rural, campanhas de fumigação, monitoramento baseado na comunidade e outras ações, como a triagem de doadores de sangue. Os resultados obtidos na consecução do programa no período de 1991 a 2006 indicaram que o vetor de transmissão e transmissão transfusional da

doença de Chagas foi interrompido no Uruguai em 1997, no Chile em 1999 e no Brasil em 2006 (SAINZ et al. 2012; MONCAYO et al., 2017).

O Brasil recebeu a certificação internacional da interrupção da transmissão vetorial pelo *Triatoma infestans* (MONCAYO et al., 2017), contudo, apesar desse reconhecimento mundial, o número de portadores da doença de Chagas ainda é alarmante, com cerca de um milhão de pessoas infectadas por *T. cruzi* no Brasil. Entre o período de 2008 e 2012, foram registrados casos confirmados de DCA na maioria dos estados brasileiros – Acre, Alagoas, Amapá, Amazonas, Ceará, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Pará, Paraná, Paraíba, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Rondônia, Sergipe e Tocantins, com uma média anual de 168 casos.

O boletim epidemiológico atualizado da Secretaria de Vigilância em Saúde, vinculada ao Ministério da Saúde (2019) informa que no período entre 2012 a 2016, em relação ao município de residência, 105 registraram casos de DCA, dos quais, 86 (82,0%) pertencem à região Norte, oito (7,6%) Nordeste, quatro (3,8%) Sudeste, quatro (3,8%) Sul e em menor proporção três (2,8%) o Centro-Oeste. Destaca-se que dos municípios da região Norte, 12,0% registraram consecutivamente nos cinco anos, casos de DCA, sendo que nove municípios pertenciam ao estado do Pará e um no Amapá. Quanto à zona de residência dos casos de DCA, mais de 52,0% estão concentrados em áreas urbanas (Figura 2).

Figura 2 – Distribuição dos casos de doença de Chagas aguda, segundo município de residência e ano de notificação, 2012 a 2016



Fonte: Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde (2016)

Com relação à forma de transmissão de DCA, verificou-se que a via de infecção oral foi a mais frequente, ressaltando-se que, na série histórica, 17,1% dos casos foram encerrados com a forma de transmissão ignorada ou em branco (Tabela 1). A transmissão vetorial ocorreu em 8,9% dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017).

Tabela 1 – Forma de transmissão de doença de Chagas aguda, segundo ano de notificação, 2012 a 2016.

| Forma de transmissão | Ano de notificação | | | | | Total | % |
|-------------------------|--------------------|------------|------------|------------|------------|--------------|--------------|
| | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | | |
| Oral | 129 | 102 | 131 | 209 | 298 | 869 | 73,0 |
| Vetorial | 8 | 19 | 24 | 33 | 21 | 105 | 8,9 |
| Vertical | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 6 | 0,5 |
| Acidental e Transplante | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 6 | 0,5 |
| Em branco | 49 | 39 | 37 | 26 | 53 | 204 | 17,1 |
| Total | 189 | 163 | 196 | 268 | 374 | 1.190 | 100,0 |

Fonte: Boletim epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde (2019).

Concernente ao número de casos de doença de Chagas que levaram a óbito, o Ministério da Saúde divulgou dados estatísticos por estados do Brasil (Figura 3).

Figura 3 – Taxas de mortalidade por estados, 2014 a 2016.

| UF de residência | Taxa de mortalidade* -2014 | Taxa de mortalidade* - 2015 | Taxa de mortalidade* - 2016 |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Norte | | | |
| Acre | 0,00 | 0,12 | 0,12 |
| Amapá | 0,40 | 0,13 | 0,00 |
| Amazonas | 0,00 | 0,08 | 0,00 |
| Pará | 0,14 | 0,19 | 0,25 |
| Rondônia | 1,09 | 0,79 | 0,84 |
| Roraima | 0,00 | 0,20 | 0,00 |
| Tocantins | 3,21 | 3,23 | 4,31 |
| Nordeste | | | |
| Alagoas | 3,01 | 2,19 | 3,19 |
| Bahia | 3,99 | 3,80 | 3,75 |
| Ceará | 0,51 | 0,53 | 0,60 |
| Maranhão | 0,13 | 0,10 | 0,13 |
| Paraíba | 0,56 | 1,08 | 0,65 |
| Pernambuco | 1,28 | 1,21 | 1,45 |
| Piauí | 1,88 | 1,62 | 1,87 |
| Rio Grande do Norte | 0,38 | 0,58 | 0,49 |
| Sergipe | 0,77 | 0,98 | 1,06 |
| Centro-Oeste | | | |
| Distrito Federal | 6,56 | 6,55 | 6,45 |
| Goiás | 10,91 | 11,50 | 10,68 |
| Mato Grosso | 1,46 | 1,50 | 1,51 |
| Mato Grosso do Sul | 1,76 | 1,70 | 1,49 |
| Sudeste | | | |
| Espírito Santo | 0,13 | 0,10 | 0,10 |
| Minas Gerais | 5,38 | 5,35 | 5,33 |
| Rio de Janeiro | 0,13 | 0,18 | 0,21 |
| São Paulo | 2,29 | 2,31 | 2,19 |
| Sul | | | |
| Paraná | 1,67 | 1,60 | 1,48 |
| Rio Grande do Sul | 0,26 | 0,28 | 0,33 |
| Santa Catarina | 0,03 | 0,03 | 0,16 |
| Brasil | 2,18 | 2,19 | 2,16 |

*Por 100.000 habitantes

Fonte: Ministério da Saúde (2016).

2.2 Vetores

Das cerca de 140 espécies de insetos triatomíneos identificadas, um número relativamente pequeno se adaptou para morar em casas e se alimentar de humanos e animais domésticos. Esses vetores são os mais bem sucedidos em termos de

abundância e transmissão de parasitas, mais especificamente, *T. cruzi*, e são os principais alvos dos programas de controle de vetores: *Triatoma infestans* nos países do cone sul; *Rhodnius prolixus* na seção norte da América do Sul e anteriormente em vários países da América Central; *Panstrongylus megistus* no Brasil; *Triatoma dimidiata* na América Central, sul do México, Colômbia e Equador (GURTLER & YADON 2015).

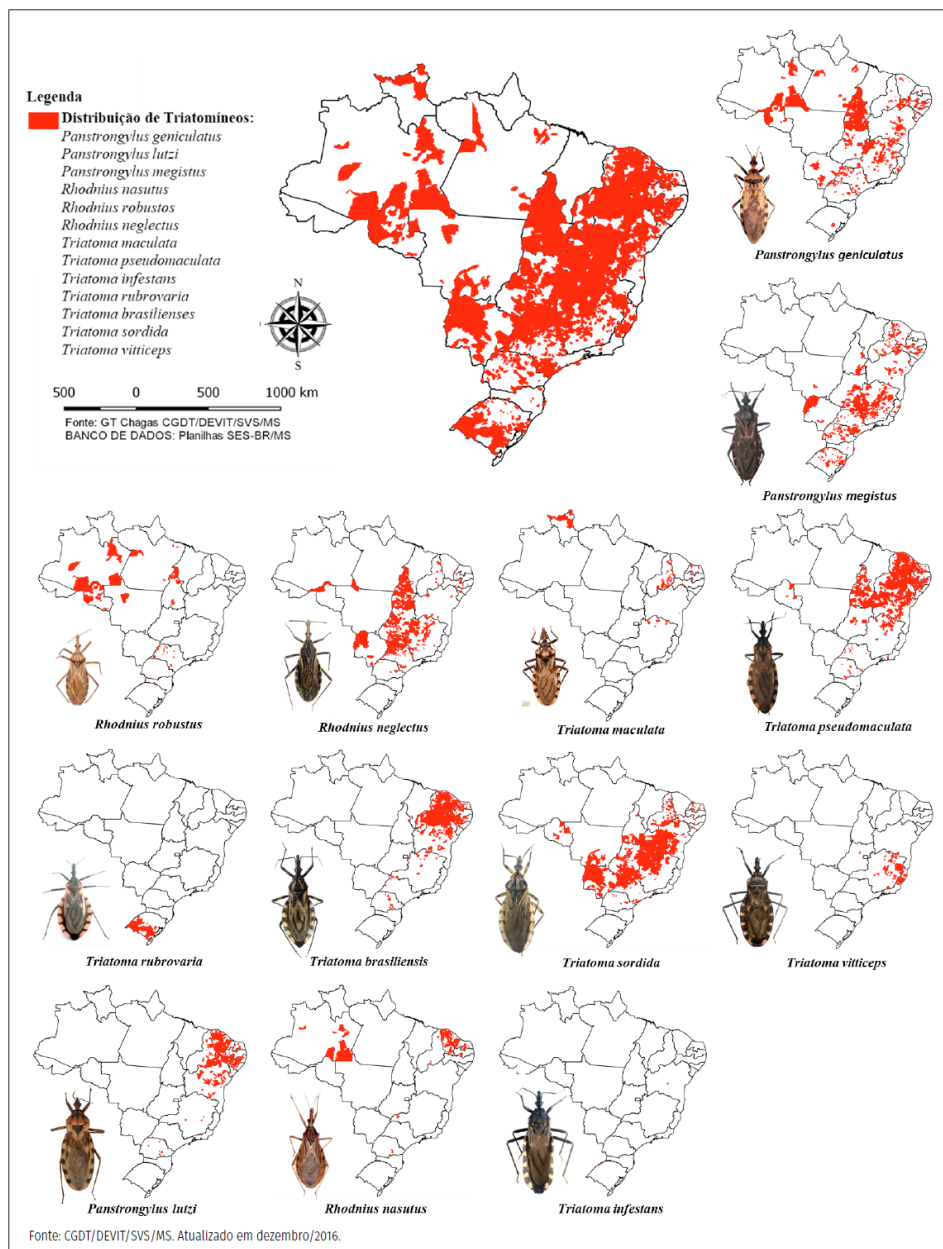
A globalização levou a um aumento no transporte mundial de mercadorias e também aumentou o risco de transporte acidental de espécies estrangeiras. A facilidade e a velocidade das viagens, do turismo e do comércio internacional agora conectam áreas outrora remotas, eliminando as barreiras geográficas que costumavam limitar a propagação de doenças transmitidas por vetores. Na Espanha, como em outros países da região mediterrânea, esses fatores são as principais causas do recente ressurgimento de importantes problemas de saúde pública (GONZÁLEZ et al., 2011)

Segundo pesquisa de Gonçalves et al. (2012), o total de sessenta e duas das 142 espécies conhecidas de triatomas foram encontradas no Brasil. Destas, 63% ocorre apenas no território brasileiro. O estado da Bahia, localizado no nordeste brasileiro, possui o maior número de espécies (25 spp.), seguido pelo estado de Mato Grosso (18 spp.), na região centro-oeste. Pará e Tocantins (15 spp.), na região norte, e Minas Gerais (15 spp.) na região Sudeste. O Rio Grande do Sul é o estado com o maior número de espécies no sul do Brasil (11 spp.), enquanto o Acre e o Amapá, na região norte, são os estados com menor número de espécies registradas.

Agrupando as 62 espécies de triatomíneos por bioma, observamos que o maior número de espécies habita o bioma Cerrado (n = 24; 39%), seguido do Amazônia (n = 16; 26%), Caatinga (n = 15; 24%) e Mata Atlântica (n = 15; 24%). Poucas espécies foram registradas nos biomas Pantanal (n = 9; 15%) e Pampa (n = 8; 13%).

As distribuições geográficas de algumas espécies coincidem fortemente com a distribuição de biomas particulares, enquanto outras espécies (por exemplo, *P. geniculatus* e *T. sordida*) ocorreram em pelo menos quatro biomas. Cerca de 70% das ocorrências foi registrada em áreas abertas nos biomas cerrado e caatinga (Figura 4)

Figura 4 – Ocorrência e distribuição dos triatomíneos de importância epidemiológica, segundo município de residência de captura e ano de notificação, 2012 e 2016



Fonte: Boletim Epidemiológico. Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde (2016)

2.3 Tratamento

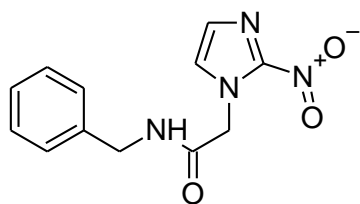
Gonçalves et al. (2012) expõe que não existem vacinas ou tratamentos antiparasitários efetivos para curar a fase crônica da doença de Chagas. Sendo assim,

o controle de vetores é a estratégia para prevenir a infecção. A doença de Chagas, originalmente restrita à América Latina, tem se tornando um problema de saúde pública global em áreas não endêmicas devido a migrações humanas para países desenvolvidos.

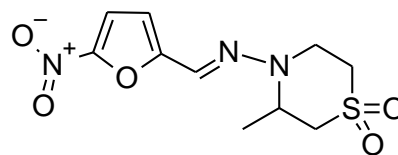
A prevenção da infecção requer o controle da transmissão vetorial e a triagem de sangue e órgãos para doação (MOLINA et al., 2018). As choupanas ou habitações de barro potencialmente infestadas de triatomíneos devem ser evitadas, assim como deve-se usar repelentes de inseto e mosquiteiros. É importante também evitar alimentos com risco de contaminação ou sucos de cana. Em pesquisas laboratoriais devem ser usados equipamentos de proteção adequados para os organismos do grupo de risco. Não há vacina disponível para a prevenção da transmissão do *T. cruzi*. Para evitar as graves consequências da infecção crônica, o diagnóstico precoce é crucial em áreas endêmicas e não endêmicas.

Hotez et al. (2017) citam duas drogas, benznidazol e nifurtimox (Figura 5), utilizadas há 50 anos no tratamento da doença de Chagas. Esse tratamento, contudo, não apresenta eficácia ideal, inclusive, parece diminuir com o tempo da infecção primária. Sendo assim, a detecção e a intervenção precoces são cruciais.

Figura 5 – Drogas utilizadas no tratamento da doença de Chagas.



Benznidazol



Nifurtimox

Fonte: Danielle Carvalho (2018)

O nifurtimox foi o primeiro medicamento utilizado e é administrado por via oral em três a quatro doses por 60 a 90 dias. As taxas de cura na fase crônica indeterminada variam de 86% em crianças menores de 14 anos a 7– 8% em adultos. Há efeitos adversos com o nifurtimox, como anorexia, perda de peso, distúrbios neurológicos, manifestações digestivas como náuseas e vômitos e, podendo também ocorrer, febre e erupção cutânea. Desde a introdução do benznidazol e do nifurtimox, apenas o alopurinol e os triazóis (inibidores da biosíntese de ergosterol) foram estudados em ensaios clínicos, estudos observacionais e relatos de casos (BERMUDEZ et al., 2016; HOTEZ et al. 2017).

A monoterapia com ravuconazol ou posaconazol não se mostrou eficaz para o tratamento da infecção crônica por *T. cruzi* e a combinação de posaconazol e benznidazol não proporcionou qualquer outra eficácia ou vantagens de segurança em relação à monoterapia com benznidazol. Atualmente há sugestões para que a utilização de benznidazol possa ser otimizada pela administração de esquemas de dosagem intermitentes, redução de dose ou terapias de combinação (BERMUDEZ et al., 2016; HOTEZ et al. 2017).

2.4. Óleos Essenciais

Os óleos essenciais são uma mistura complexa de várias substâncias biossintetizadas pelas plantas. Possuem densidade geralmente mais baixa à da água, são solúveis em lipídios e em solventes orgânicos. Podem ser obtidos a partir de matérias vegetais como: flores, ervas, brotos, folhas, frutos, ramos, cascas, sementes, madeiras e raízes. A composição química dos óleos essenciais é muito diversa entre as diferentes famílias das plantas, e dentro de uma mesma espécie vegetal os constituintes podem ser comuns.

Os óleos essenciais são constituídos principalmente por substâncias do grupo dos terpenoides, particularmente monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), e por uma variedade de fenóis aromáticos simples e derivados fenilpropanoides. Todos esses

componentes possuem diversos grupos funcionais relacionados a óxidos, éteres, álcoois, ésteres, aldeídos e cetonas os quais determinam o aroma e o odor característico da planta doadora (AHL et al. 2017).

Embora em exemplares de uma mesma espécie de planta os constituintes dos óleos essenciais sejam característicos da espécie, o produto da extração pode variar em qualidade, quantidade e em sua composição de acordo com o clima, composição do solo, órgão, idade, etapa do ciclo vegetativo da planta e método de extração. Esta variação tem consequências importantes na atividade biológica dos óleos essenciais. Em contrapartida, a expressão fisiológica do metabolismo secundário da planta pode ser diferente em todas as etapas de seu desenvolvimento. Um número de constituintes presentes nos óleos essenciais são inibidores dos citocromos P450 em insetos, responsáveis pelo metabolismo de fase I de xenobióticos, incluindo inseticidas.

Os óleos essenciais derivados das plantas apresentam múltiplos modos de ação, incluindo atividade repelente e antialimentar; inibição da respiração; redução do crescimento e fecundidade; destruição da cutícula; e atividade na via octopamínica no sistema nervoso central (WOLFFENBÜTTEL, 2016).

Vários monoterpenos contidos nos óleos essenciais são neurotóxicos para os insetos, por exemplo, linalol, carvona, (E)-anetol e estragol inibem a enzima acetilcolinesterase em altas concentrações (López & Pascual-Villalobos, 2014).

2.5. Atividade Repelente

De acordo com a literatura:

“Os repelentes são substâncias que atuam localmente ou à distância, impedindo que um artrópode voe, aterre ou pique a pele humana ou animal (ou uma superfície em geral).” (LOPEZ et. al., 2014)

Nesse contexto, conforme pesquisa de Gonzalez et al. (2011), a maioria das 22 espécies de plantas documentadas contém derivados fenólicos e/ou terpenóides. Acredita-se que suas classes de compostos químicos funcionem na defesa do ataque

de insetos, por exemplo, o manjeriço em vaso é o repelente mais comumente relatado contra moscas domésticas que têm o potencial de causar doenças graves.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o uso de óleos essenciais com atividades repelente, inseticida ou antialimentar como opção para o controle de vetores da Doença de Chagas com base na literatura experimental científica.

3.2 Objetivos Específicos

Selecionar por meio de uma revisão da literatura:

- os óleos essenciais com atividade inseticida e seus constituintes principais.
- os óleos essenciais com possibilidade de atividade repelente e seus constituintes principais.
- os óleos essenciais com atividade antialimentar e seus constituintes principais.

4. METODOLOGIA

4.1 Limite de Tempo

A revisão bibliográfica de caráter exploratório levantou artigos científicos publicados no período de 2010 a 2019, referentes à atividade de óleos essenciais no controle de vetores da doença de Chagas.

4.2 Bases de Dados

Foram utilizadas bases de dados como, *Science Direct*, *Scopus* e Google Acadêmico para pesquisas.

4.3 Idiomas e Descritores

Fontes nos idiomas nativo, latim e Inglês foram utilizadas na pesquisa virtual. Os descritores em Português utilizados na busca foram: “Doença de Chagas”, “vetores”, “óleo essencial”, “repelentes”, “inseticidas”. Os descritores em inglês utilizados na busca de trabalhos foram: "Chagas disease", "vectors", "essential oil", "repellents", "insecticides". As seguintes palavras chave relativas aos vetores da Doença de Chagas foram: *Panstrongylus*, *Rhodnius* e *Triatoma*.

5. Atividade Biológica de Óleos Essenciais

5.1. Avaliação da Atividade Repelente

Sfara, Zerba e Alzogaray (2009) utilizaram óleos essenciais comerciais, provenientes do eucalipto, gerânio, lavanda, hortelã e laranja para realizar os testes em ninfas de *R. prolixus*, de 1 a 5 anos de idade. A avaliação de efeito repelente, foi

realizada em câmeras que permitem observar se os insetos preferem se distribuir aleatoriamente pelo papel de filtro, ou na zona tratada com o óleo essencial. Nesse estudo, os óleos essenciais de lavanda e menta mostraram um efeito repelente significativo quando testados a 400 g/cm².

Em um experimento realizado por López et al. (2011) foram testados óleos essenciais de quatro espécies de *Tagetes* L. (*T. minuta* L., *T. rupestris* Cabrera, *T. terniflora* Kunth e *T. filifolia* Lag) para avaliar a ação repelente contra *Triatoma infestans*, vetor da doença de Chagas. Os constituintes principais identificados em *T. minuta* foram: cis- β -ocimeno (16.2%), dihidrotagetona (10.3%) e cis-tagetona (62.4%); em *T. rupestris*, cis- β -ocimeno (6.1%), trans-tagetona (24.4%), cis-ocimenona (5.9%), trans-ocimenona (39.3%); em *T. terniflora*, cis- β -ocimeno (15.4%), dihidrotagetona (6.5%), trans-tagetona (10.3%), cis-tagetona (31.0%), cis-ocimenona (14.5%), e trans-ocimenona (15.4%); em *T. filifolia*, metilchavicol (19.3%), trans-anetol (76.6%), e germacrene-D (1.0%).

Os óleos das quatro espécies analisadas demonstraram boa atividade repelente contra os hematófagos e três dos quatro foram avaliados numa escala de I a V, como grau V, ou seja, apresentando o nível mais alto de repelência, enquanto apenas um foi avaliado como grau II. Considerando 72 horas de tratamento, os melhores óleos foram os de *T. minuta* e *T. filifolia*. Uma observação a ser feita é em relação à concentração dos componentes acima descritos, pois os óleos de *T. rupestre* e *T. terniflora* apresentaram as mesmas substâncias, porém em concentrações diferentes, levando a um resultado em que o óleo de *T. rupestre* apresentou repelência de 2 a 9 vezes maior que *T. terniflora*.

López et al (2012) analisaram a atividade repelente de dois óleos essenciais obtidos de *Azorella cryptantha* Reiche coletada em regiões distintas da Argentina frente a ninfas de *Triatoma infestans*. A composição química dos OEs apresentou similaridade, com diferenças qualitativas e quantitativas, contudo, as substâncias principais nos dois OEs foram os monoterpenos α -pineno (9,6% -21,9%), α -tujeno (5,7%-12,5%) e os sesquiterpenos δ -cadineno (6,3% - 8,6%) e τ -muurolol (5,0% - 8,5%). A atividade repelente dos dois OEs não mostrou diferenças significativas entre si

(92% - 100%), mas foram expressivas diante do controle. A repelência ficou na escala mais alta (classe V).

Terriquez et al. (2013) avaliaram a atividade repelente da picaridina, DEET e óleos essenciais de hortelã (*Mentha x piperita* L.), citronela (*Cymbopogon winterianu* Jowitt), melaleuca (*Melaleuca alternifolia* Cheel) frente a *Triatoma rubida* (Uhler). Nenhuma repelência de longo alcance foi observada com qualquer um dos materiais de teste. As menores concentrações repelentes observadas foram: 10% DEET, 7% picaridina; 30% de óleo de melaleuca, 3,3% de óleo de hortelã-pimenta e 0,165% de óleo de citronela. Somente o óleo de citronela foi capaz de parar toda a aproximação e alimentação por *T. rubida*.

Os OEs de *Azorella trifurcata* (Gaertn.) Pers., *Senecio cfr. oreophyton* J. Remy e *Senecio cfr. pogonias* Cabrera, obtidos por hidrodestilação, foram caracterizados por análises de CG-DIC e CG-EM. Os constituintes principais identificados no OE de *A. trifurcata* foram espatulenol (38,2%), acetato de mirtenila (8,4%), α -terpineol (4,5%), limoneno (9,8%) e α -tujeno (5,4%). Os OEs de *S. pogonias* e *S. oreophyton* apresentaram alta concentração de monoterpenos, sendo o α -pineno, o principal componente em ambos os óleos, na concentração de 48,0% e 40%, respectivamente. Todos os OEs apresentaram boas propriedades repelentes contra o *Triatoma infestans* Klug, o vetor da doença de Chagas, com valores percentuais de repelência entre 60% e 70% em 24 h em comparação com o controle positivo N-N-dietil-m-metilbenzamida (DEET) (Lopez 2018).

O óleo essencial obtido de *Baccharis darwinii* apresenta em sua composição uma alta concentração de monoterpenos (89,3%), sendo os mais representativos, o limoneno (47.1%), timol (8.1%), 4-terpineol (6.4%), sabineno (5.7%), α -pineno (4.6%). A avaliação do OE frente as ninfas de *Triatoma infestans* de quinto estágio, indicou atividade altamente repelente classificada como nível V (Kurdelas et al. 2012). Segundo pesquisa de Lutz et.al. (2014), evidenciou-se a repelência produzida por dois monoterpenos (acetato de mentila e geraniol) em ninfas de quinto estágio de *R. prolixus*. Na ausência de outros estímulos, tanto o acetato de mentila quanto o geraniol

produziram um efeito repelente na concentração mínima de 740 $\mu\text{g} / \text{cm}^2$ e 74 $\mu\text{g} / \text{cm}^2$, respectivamente.

A pré-exposição a cada monoterpeno reduziu a atividade repelente produzida pela mesma substância. Adicionalmente, a pré-exposição a um monoterpeno diminuiu a resposta comportamental das ninfas a outro constituinte. Embora não tenha sido o objetivo deste estudo comparar o efeito repelente dessas substâncias com o DEET, suas concentrações repelentes estão na faixa do efeito repelente do DEET sobre as ninfas de *Triatoma infestans* e *R. prolixus*. Presumiu-se que a exposição prévia aos monoterpenos produzia um aumento na quantidade intracelular de NO nos neurônios das antenas dos insetos. Foi testada essa hipótese medindo a resposta aos compostos após o tratamento das antenas de insetos com o doador de NO.

Uma diminuição similar na resposta aos monoterpenos foi observada quando os insetos foram pré-expostos aos monoterpenos. Estes resultados são consistentes com a hipótese de que a pré-exposição a monoterpenos provoca um aumento na concentração de NO intracelular. O óleo essencial de *Eupatorium buniifolium* H. et A. (Asteraceae) apresentou atividade repelente contra ninfas de *T. infestans*, com um índice de repelência significativo nas concentrações de 25 e 50%, conforme a pesquisa de Guerreiro et al. (2018).

5.2. Avaliação da Atividade Inseticida e Antialimentar

Segundo Souza et.al (2018), espécies do gênero *Alpinia* possuem diversas atividades biológicas, incluindo atividade inseticida. No seu trabalho foi avaliada a bioatividade do óleo essencial de duas espécies, *A. zerumbet* e *A. vittata*, contra *Rhodnius nasutus*. Os óleos essenciais foram obtidos por hidrodestilação e analisados por cromatografia gasosa. O principal constituinte do óleo essencial de *A. zerumbet* foi terpinen-4-ol, que representou 19,7% do total de componentes identificados. No óleo essencial de *A. vittata* o monoterpeno β -pineno (35.3%) foi o constituinte principal.

Os óleos essenciais (OEs) obtidos de *A. zerumbet* e *A. vittata* e seus principais constituintes foram aplicados topicamente em ninfas de quinto estágio *R. nasutus*. Nos

primeiros 10 min de aplicação, os OEs de *A. vittata* e *A. zerumbet* na concentração de 125 µg/mL provocaram 73,3% e 83,3% de mortalidade, respectivamente. Terpinen-4-ol a 25 µg/mL e β-pinene a 44 µg/mL provocaram 100% de mortalidade. O monitoramento de insetos resistentes mostrou que ambos os óleos essenciais exibiram atividade antialimentar. Conforme os autores os resultados obtidos sugerem o uso potencial de óleos essenciais de *A. zerumbet* e *A. vittata* e seus principais constituintes no controle da população de *R. nasutus* (SOUZA, 2018).

Dambolena et al (2016) descrevem que os componentes de OEs, terpenos e fenilpropanoides, têm um potencial significativo para o controle de insetos. Nesse contexto, os OEs obtidos de *Hedeoma mandoniana* e *Minthostachys andina* apresentaram atividade inseticida de 33% e 50% frente a *Rhodnius neglectus* e *Triatoma infestans*, respectivamente. No entanto, a avaliação destes óleos essenciais como um fumigante produziu resultados diferentes, com o OE de *H. mandoniana* combinado com 25,5% de mentona e 33% de isomentona apresentou uma mortalidade entre 30 e 50% para os insetos, enquanto que *M. andina* com pulegona como o principal componente (44,6%) não apresentou efeito inseticida.

Lippia sidoides espécie vegetal conhecida popularmente como alecrim-pimenta, possui relatos de diversas atividades biológicas, por exemplo, antimicrobiano, acaricida e inseticida (FIGUEIREDO et al., 2017). O óleo essencial obtido de *L. sidoides* constituído principalmente por timol (69,91%), ocimeno (14,84%), E-cariofileno (4,04%) e mirceno (3,57%) foi analisado frente a *Rhodnius prolixus*. Nesse contexto, os valores de concentração letal (CL₅₀) para o OE, carvacrol e timol foram 54,48, 32,98 e 9,38 mg/cm², respectivamente. O teste ovicida mostrou que tanto o carvacrol como o timol (50 mg/cm²) inibiram a eclosão (50% e 23,3%, respectivamente), enquanto os tratamentos com 10 mg/cm² ou 50 mg/cm² do OE não afetaram a taxa de eclosão (80% e 90%, respectivamente). Os autores relatam efeito antialimentar em insetos alimentados com sangue contendo produtos naturais nas concentrações mais altas (100 µg/mL). Adicionalmente, a taxa de excreção foi afetada pelo OE e carvacrol, mas não pelo timol (FIGUEIREDO et al., 2017).

Guerreiro e colaboradores (2018) relatam os resultados obtidos na avaliação química e biológica do óleo essencial de *Eupatorium buniifolium* H. et A. (Asteraceae)

frente a *T. infestans*. A atividade ovicida observada para o OE foi $DL_{50} = 17,09$, enquanto que, a atividade fumigante observada foi considerada importante. Nesse contexto, os valores de mortalidade atingiram 92 a 100% nas concentrações de 50, 100 e 150 μL dos OES /L ar. O óleo essencial de *Eucalyptus urograndis* (Myrtaceae) foi avaliado contra o terceiro e quarto estágios de *Rhodnius neglectus* Lent (Hemiptera: Reduviidae) em aplicação tópica, fumigação, contato superficial e repelência. A atividade inseticida do óleo essencial testado foi detectado por aplicação tópica ($DL_{50} = 0,1731 \mu\text{L}$ / inseto e $DL_{99} = 0,2948 \mu\text{L}$ /inseto por 24 h), fumigação ($CL_{50} = 0,021 \text{ mL/mL}$ ar e $CL_{99} = 0,1525 \text{ mL/mL}$ ar por 24 h) e contato superficial ($CL_{50} = 0,7073 \mu\text{L}/\text{cm}^2$ e $CL_{99} = 4,59 \mu\text{L}/\text{cm}^2$ por 24 h).

Concernente ao ensaio de repelência, um efeito foi observado em 80% das ninfas testadas, contudo, nenhuma repelência foi observada após 24 horas de exposição. O óleo essencial de *Eucalyptus urograndis* apresenta alto potencial inseticida e repelente para as ninfas de *R. neglectus*, seja servindo de modelo molecular para novas substâncias ou como alternativa para o controle desses insetos (GOMES & FAVERO, 2013).

Cuadros et al. (2017) avaliaram a atividade de *Cymbopogon flexuosus* (Nees ex Steud.) W. Watson, *Citrus sinensis* (L.) Osbeck e *E. citriodora* contra ninfas de primeiro e quinto instar de *R. prolixus*. Os constituintes químicos principais presentes nos OEs estudados são monoterpenos hidrocarbonetos ou oxigenados conforme descrito a seguir: *C. flexuosus* (Poaceae), com geranial (37,5%), neral (28,2%) e acetato de geranila (10,0%); *C. sinensis* (Rutaceae), com limoneno (71,3%), linalol (5,4%) e beta-mirceno (5,0%), *E. citriodora* (Myrtaceae), com citronelal (49,3%), citronelol (13,0%), e isopulegol (12,9%). Os autores observaram que os OEs obtidos de *C. sinensis* e *C. flexuosus* tinham toxicidade moderada na concentração de 1000 mg L^{-1} apenas nas ninfas de 1º estágio de *R. prolixus* levando as seguintes taxas de mortalidade após 72 h de exposição: $5,6 \pm 4,8\%$ para *C. sinensis* e $11,1 \pm 4,8\%$ para *C. flexuosus*.

A avaliação biológica do OE obtido de *Zanthoxylum caribaeum* (Rutaceae) contra ninfas de quinto instar de *Rhodnius prolixus* apresentou resultados significativos relativos a altas taxas de mortalidade, e, adicionalmente, a constatação de que ao ser

ingerido pelo inseto, os efeitos do óleo são melhores em relação a aplicação cutânea. Os constituintes principais presentes no OE foram silvestreno (11,3%), muurola-4(14),5-trans-diene (8.4%), isodauceno (8.3%), e α -pineno (7.6%). O tratamento via alimentação com óleo essencial levou a altos níveis de mortalidade (de 48,8 a 100%), mas baixos níveis de paralisia (de 2,22 a 7,77%) conforme da dose aplicada (0,5 a 5,0 μ l / ml de sangue). Concernente ao tratamento contínuo, apenas a dose de 5,0 μ l/cm² foi capaz de promover níveis estatisticamente significativos de mortalidade (63,3%), mas nenhuma paralisia foi detectada. No entanto, neste grupo, ocasionalmente, apenas alguns insetos apresentaram malformações de pernas e asas após o tratamento (NOGUEIRA et al., 2014).

5.3. Monoterpenos contra vetores da doença de Chagas

O estudo do OE de *Eupatorium buniifolium* conduzido por Guerreiro e colaboradores (2018) na avaliação da atividade biológica frente a *T. infestans* apresentou resultados importantes (ver seções anteriores), contudo, uma abordagem de impacto foi realizada com um monoterpeno presente em grande quantidade no OE, o α -pineno. Essa substância está presente no OE em concentrações que variam, conforme o local e data de coleta, de 38.02 a 75.77%.

Nesse estudo, usando uma coluna quiral por meio de experimentos de CG-EM e tendo ambos os estereoisômeros como padrões, os autores foram capazes de determinar que o enantiômero presente no OE era o S,S-(-)- α -pineno. De posse dessas informações, foi avaliada a atividade repelente dos dois estereoisômeros, o S,S-(-)- α -pineno e o seu enantiômero R,R-(+)- α -pineno frente as ninfas de *T. infestans*. O resultado obtido conduziu a observação de uma atividade repelente relacionada a quiralidade da molécula e efeito resposta surpreendente, estritamente devida ao estereoisômero mais ativo, o levógiro.

O eucaliptol é um monoterpeno oxigenado encontrado em óleos essenciais de espécies de *Eucalyptus* e outras plantas, com diversos relatos de atividade biológica, inclusive, inseticida. Os sintomas visíveis de intoxicação foram investigados a partir da

atividade locomotora, “knock-down” e repelência produzidos por eucaliptol frente a ninfas de *Triatoma infestans* e *Rhodnius prolixus*. Os sintomas visíveis de intoxicação, isto é, paralisia de perna, movimentos anormais e antenas, incapacidade de retornar à sua posição normal após ficar em decúbito dorsal e outros sintomas que se assemelham a efeitos tóxicos no sistema nervoso, foram semelhantes aos observados para os inseticidas neurotóxicos (MORETTI et al., 2015).

A hiperatividade é um sintoma de intoxicação que é usado para detectar triatomíneos em casas rurais, porque faz com que os insetos deixem seus refúgios. Nesse contexto, o eucaliptol produziu hiperatividade apenas em *T. infestans* a uma concentração 1.000 vezes mais efetiva do que o controle positivo, deltametrina. Também produziu repelência em ambas as espécies em uma concentração 10 vezes superior ao controle positivo, DEET. O efeito de nocaute do eucaliptol foi de 12 a 15 vezes menos tóxico que o diclorvós controle positivo, sendo considerado pelos autores como de pouca relevância (MORETTI et al., 2015).

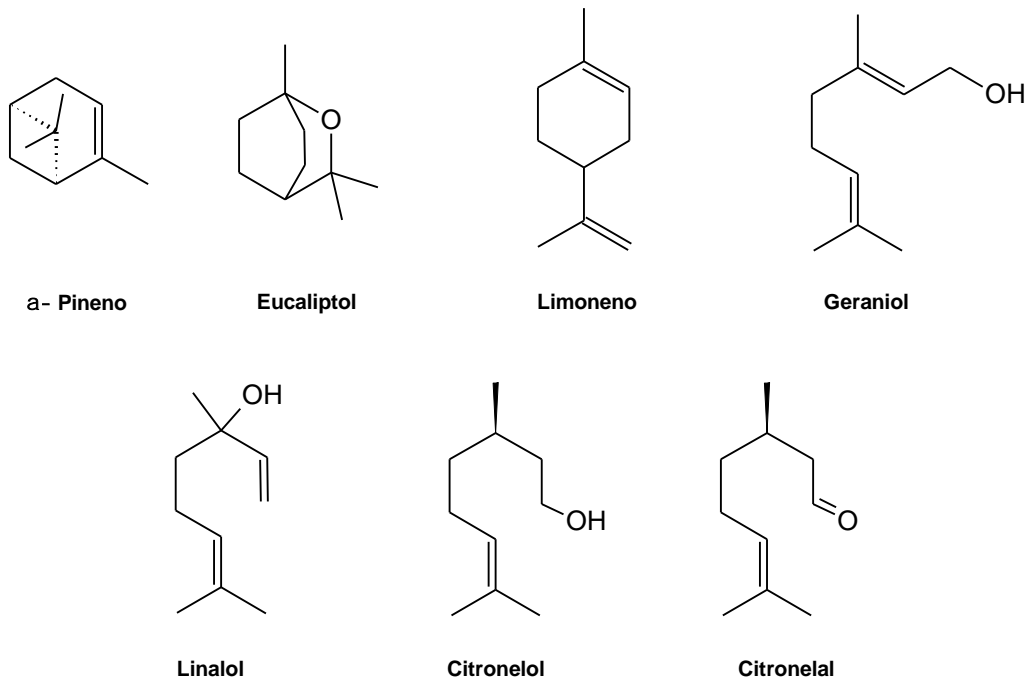
Em trabalho semelhante Moretti et al., (2013) utilizaram ninfas de primeiro estágio de *R. prolixus* e dez monoterpenos (carvacrol, (-)-carveol, citronelol, eugenol, geraniol, linalol, mentol, alfa-terpineol, timol e (S)-cis-verbenol em uma metodologia análoga à supracitada. Os monoterpenos carvacrol, mentol, timol e cis- verbenol mostraram hiperatividade nas ninfas de *R. prolixus*, contudo, o eugenol não modificou a atividade locomotora. Em ninfas de *T. infestans*, cis verbenol não causou mudanças na atividade locomotora das ninfas. Carvacrol, eugenol, e geraniol apresentaram atividade semelhante ao DEET para *R. prolixus*, que é a base de muitas formulações já existentes.

Para avaliar a repelência, os coeficientes mais altos (entre 0,8 e 1,0) foram atingidos por eugenol, carvacrol, (-)-carveol e linalol nas concentrações de 39 e 390 g/cm², citronelol em 390 g/cm², geraniol em 39 g/cm² e (s)-cis-verbenol em 390 g/cm². Em relação ao efeito “knock down” a atividade dos monoterpenos, timol, carvacrol, linalol, α -terpineol e geraniol, não foi significativa quando comparada ao controle diclorvós. Zamora e colaboradores (2015) avaliaram a atividade biológica de álcoois e monoterpenos presentes no óleo de citronela contra *Triatoma rubida* (Uhler), *T.*

protracta (Uhler) e *T. recurva* (Stal). Os monoterpenos geraniol, citronelol, limoneno e citronelal foram testados em diferentes concentrações e combinações.

Todos os componentes do óleo de citronela demonstraram alguma inibição da alimentação, variando de inibição muito fraca (limoneno) a inibição significativa (geraniol e citronelol). Uma mistura de geraniol e citronelol foi encontrada como repelente em concentrações de (1:1) vol%, respectivamente, para as três espécies de *Triatoma*. A figura 6 apresenta as estruturas dos principais constituintes envolvidos nas atividades biológicas contra os vetores da doença de Chagas.

Figura 6: Substâncias ativas contra os vetores da doença de Chagas.



Fonte: Danielle Carvalho (2018)

6. CONCLUSÃO

Por todo exposto verifica-se é viável a utilização de plantas aromáticas na redução da incidência das doenças causadas por insetos hospedeiros, tendo em vista que óleos essenciais são capazes de exterminar alguns insetos ou até mesmo inibir a sua alimentação. Por meio da análise dos resultados dos trabalhos publicados, foi verificado índice de mortalidade significativo para alguns óleos essenciais, e, por esse motivo devem ser investigados biológica e quimicamente, para serem, possivelmente, utilizados em programas de controle de vetores.

Nesta revisão bibliográfica ficou evidenciado que o óleo de citronela é um bom repelente para insetos. Nesta planta aromática, o citronelol, limoneno e geraniol são indicados como responsáveis pela atividade repelente. É importante ressaltar que as substâncias presentes nas plantas aromáticas podem sofrer alterações de acordo com o clima, terreno, época do plantio e de coleta destas plantas.

Uma mesma espécie pode ter constituintes diferenciados em função das condições da plantação e colheita. Percebe-se ainda assim, que o conjunto de substâncias dos óleos essenciais é primordial para o efeito repelente e inseticida. Quando isolada a substância pode não ter o mesmo efeito esperado que o óleo essencial bruto.

Notícias foram veiculadas com casos recentes da doença de Chagas no estado de Tocantins, onde a contaminação foi dada por meio da trituração do inseto infectado com o protozoário causador da enfermidade. Os insetos podem ser encontrados em plantações de açaí, cana de açúcar, entre outras. Sendo assim, é percebida a necessidade do afastamento dos vetores (barbeiro) da população. Logicamente que, as condições de saneamento básico e residenciais dignas são o grande precursor do bem-estar dos habitantes de regiões mais acometidas pelas doenças tropicais.

Formas viáveis, naturais e ambientalmente sustentáveis para a diminuição da incidência de vetores em uma determinada região, podem ter nas plantações de ervas aromáticas repelentes e usos de óleos naturais de plantas aromáticas como repelentes e também a possibilidade de utilização de preparados destas ervas para pulverização

de pequenas plantações de açaí e cana de açúcar, alternativas relativamente de baixo custo e com alto impacto na saúde e economia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHL, H.A.H.S.A.; HIKAL, W.M.; TKACHENK, K.G. **Essential Oils with Potential as Insecticidal Agents: A Review International**. Journal of Environmental Planning and Management, vol. 3, No. 4, pp. 23-33, 2017.

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

CUADROS, J.; CARREÑO, A.L.; KOUZNETSOV, V.V.; DUQUE, J.E. **Insecticidal action of synthetic girsengosin analogues and essential oils on *Rhodnius prolixus* (Hemiptera: Reduviidae)**. Biomédica: revista del Instituto Nacional de Salud, 37(Supl.2): 50–58, 2017.

DAMBOLENA, J.S.; ZUNINO, M.P.; JIMENA, M.H. ROMINA, P.P.; ARECO, V.A.; ZYGADLO, J.A. **Terpenes: Natural Products for Controlling Insects of Importance to Human Health—A Structure-Activity**. Hindawi Publishing Corporation, Article ID 4595823, 17 pages, 2016.

FIGUEIREDO, M. B.; GOMES, G. A.; SANTANGELO, J. M.; PONTES, E. G.; AZAMBUJA, P.; GARCIA, E. S.; CARVALHO, M. G. **Lethal and sublethal effects of essential oil of *Lippia sidoides* (Verbenaceae) and monoterpenes on Chagas' disease vector *Rhodnius prolixus***. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 112, n. 1, p.63-69, 2017.

G-FINDER, H. **Neglected disease research and development: reflecting on a decade of global investment**. Policy Cures Research 2017. Disponível em: <<https://www.policycuresresearch.org/g-finder-2017/>> Acesso em 29 Jan. 2019

GOMES, S.P; FAVERO, S. **Assessment of the Insecticidal Potential of *Eucalyptus urograndis* Essential Oil Against *Rhodnius neglectus* Lent (Hemiptera: Reduviidae)**. Neotropical Entomology, [s.l.], v. 42, n. 4, p.431-435, 2013.

GONÇALVES, R.G.; GALVÃO, C.; COSTA.; PETERSON, A.T. **Research Article Geographic Distribution of Chagas Disease Vectors in Brazil Based on Ecological Niche Modeling.** Journal of Tropical Medicine, Article ID 705326, 15 pages, 2012.

GONZÁLEZ, J.A.; BARRIUSO, M.G; GORDALIZA, M.; AMICHB., F. **Traditional plant-based remedies to control insect vectors of disease in the Arribes del Duero, western Spain: An ethnobotanical study.** Journal of Ethnopharmacology, 131(2): 343-5, 2010.

GUERREIRO, A.C.; CECATI, F.M.; ARDANÁZ, C.E.; DONADEL, O.J.; TONN, C.E.; SOSA, M.E. **Assessment of the Insecticidal Potential of the *Eupatorium buniifolium* Essential Oil Against *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae).** A Chiral Recognition Approach, volume 47, pp 418–428, 2018.

GURTLER, R.E.; YADONB, Z.E. **Eco-bio-social research on community-based approaches for Chagas disease vector control in Latin America.** Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene, 109: 91–98, 2015.

HOTEZ, P.J. et al. **Venezuela and its rising vector-borne neglected diseases.** Neglected Tropical Diseases, 2017

KURDELAS, R.R. et al. **Chemical composition, anti-insect and antimicrobial activity of *Baccharis darwinii* essential oil from Argentina, Patagonia Industrial.** Crops and Products, 40 : 261–267, 2012.

JURBERG, J.; RODRIGUES, J.M.S.; MOREIRA, F.F.F.; DALE C.; CORDEIROS, I.R.S.; JÚNIOR, L.D.V.; GALVÃO, C.; ROCHA, D.S. **Atlas Iconográfico dos Triatomíneos do Brasil (Vetores da Doença de Chagas).** Rocha Laboratório Nacional e Internacional de Referência em Taxonomia de Triatomíneos Instituto Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro 2014. Disponível em: <<https://www.researchgate.net/publication/303815217>> Acesso em 29 Jan. 2019.

LOPEZ, S., M. LOPEZ, L. ARAGON, M. L. TERESCHUK, A. C. SLANIS, G. E. FERESIN, J. A. ZYGADLO. **Composition and anti-insect activity of essential oils from *Tagetes* L. species (Asteraceae, Helenieae) on *Ceratitis capitata* Wiedemann**

and *Triatoma infestans* Klug. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 59: 5286–5292, 2011.

LOPEZ, S.; LIMA, B.; AGUERO, M.B.; LOPEZ, M.L.; HADAD, M.; ZYGADLO, J.; CABALLERO, D.; STARIOLO, R.; SUERO, E.; FERESIN, G.E.; TAPIA, A. **Chemical composition, antibacterial and repelente activities of *Azorella trifurcata*, *Senecio pogonias*, and *Senecio oreophyton* essential oils.** Arabian Journal of Chemistry, 11: 181–187, 2018.

LÓPEZ, S.; LIMA, B. **Essential Oil of *Azorella cryptantha* Collected in Two Different Locations from San Juan Province, Argentina: Chemical Variability and Anti-Insect and Antimicrobial Activities.** Chemistry & Biodiversity, vol. 9, 2012.

LÓPEZ, M.D.; VILLALOBOS, M.J.P. **Are monoterpenoids and phenylpropanoids efficient inhibitors of acetylcholinesterase from stored product insect strains?** Flavour and Fragrance Journal, vol. 30, 2014.

LUTZ, A.; SFARA, V. **Repellence Produced by Monoterpenes on *Rhodnius prolixus* (Hemiptera: Reduviidae) Decreases After Continuous Exposure to These Compounds.** Journal of Insect Science, 2014.

MOLINA, J.A.P; MOLINA; I. **Chagas disease.** The Lancet, volume 391: 82–94, 2018.

MONCAYO, Á., & SILVEIRA, A. C. **Current epidemiological trends of Chagas disease in Latin America and future challenges.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 104 Suppl 1:17-30, 2009.

MORETTI, A.N.; ZERBA, E.N.; ALZOGARAY, R.A. **Lethal and sublethal effects of eucalyptol on *Triatoma infestans* and *Rhodnius prolixus*, vectors of Chagas disease.** The Netherlands Entomological Society Entomologia Experimentalis et Applicata, 154: 62–70, 2015.

NEWMAN, D.J; CRAGG, G.M. **Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014.** Journal of Natural Products, 79(3):629-661, 2016.

NOGUEIRA, J.; MOURÃO, S.C; DOLABELA, I.B.; SANTOS, M.G.; MELLO, C.B; KELECOM, A.; MEXAS R.; FEDER D.; FERNANDES, C.P.; GONZALEZ, M.S.; ROCHA, L. **Zanthoxylum caribaeum (Rutaceae) essential oil: chemical investigation and biological effects on *Rhodnius prolixus* nymph.** Parasitology Research, 113 (11): 4271-4279, 2014.

RASSI, A.; NETO, J.A. **Chagas disease.** The Lancet 375: 1388-1402, 2010.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE | MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença de Chagas Aguda e distribuição espacial dos triatomíneos de importância epidemiológica, Brasil 2012 a 2016.** Boletim Epidemiológico Volume 50, nº 02, 2019.

SAINZ, P.; SANZ, J.; BURILLO, J.; GONZÁLEZ, A.; BAILÉN, M.; DÍAZ, R.A.M. **Essential oils for the control of reduviid insects.** Phytochemistry Reviews, 11: 361–369, 2012.

SFARA, V.; ZERBA, E. N.; ALZOGARAY, R. A. **Fumigant Insecticidal Activity and Nymphs of *Rhodnius prolixus*.** Journal of Medical Entomology, v. 46, n. 3, p.511-515, 2009.

SOUZA, T.A.; LOPES, M.B.P; RAMOS, A.S.; FERREORA, J.L.P.; SILVA, J.R.A.; QUEIROZ, M.M.C.; ARAÚJO, K.G.L.; AMARAL, A.C.F. **Alpinia Essential Oils and Their Major Components against *Rhodnius nasutus*, a Vector of Chagas Disease.** Hindawi Publishing Corporation, Article ID 2393858, 6 pages, 2018.

TERRIQUEZ, J. A.; KLOTZ, S.A. **Repellency of DEET, Picaridin, and Three Essential Oils to *Triatoma rubida* (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae).** Journal of Medical Entomology, 50(3):664-667, 2013.

VALVERDE, R. **Doenças Negligenciadas.** Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>>. Acesso em 24 Jan. 2019.

WOLFFENBÜTTEL, A.N. **Bases da Química dos óleos essenciais e aromaterapia: abordagem técnica e científica.** Belo Horizonte: Editora Laszlo, 2016.

ZAMORA, D.; KLOTZ, S.A.; MEISTER, E.A; SCHMIDT, J.O. **Repellency of the Components of the Essential Oil, Citronella, to *Triatoma rubida*, *Triatoma protracta*, and *Triatoma recurve* (Hemiptera: Reduviidae: Triatominae).** Journal of Medical Entomology, vol. 52, n° 4, 2015.