



## PRODUTOS NATURAIS COMO FONTE DE NOVOS AGENTES ANTIPARASITÁRIOS: PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE CHAGAS E DA LEISHMANIOSE

Oliveira C.M. L<sup>1</sup>; Mafra M.P<sup>2</sup>; Vila-Nova I.C.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitário Brasileiro, Recife, Pernambuco, Brasil;

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil;

<sup>3</sup>Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

**Eixos temáticos:** Protozooses.

### RESUMO

A doença de Chagas e a leishmaniose são doenças tropicais negligenciadas que afetam milhões de pessoas em regiões endêmicas e apresentam limitações terapêuticas marcadas pela toxicidade, resistência e baixa eficácia dos fármacos disponíveis. Nesse cenário, compostos naturais têm ganhado destaque como alternativas promissoras no desenvolvimento de novos agentes antiparasitários. O objetivo deste estudo foi revisar evidências recentes sobre o potencial de produtos naturais e seus derivados no tratamento dessas doenças, com foco em mecanismos de ação e perspectivas farmacológicas. Trata-se de uma revisão sistemática realizada nas bases PubMed, LILACS, SciELO e ScienceDirect, abrangendo o período de 2020 a 2025. Dos 493 artigos inicialmente encontrados, 13 atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados, sendo discutidos os cinco mais relevantes. Para a doença de Chagas, os trabalhos concentram-se em três frentes: triagem virtual de inibidores promissores, ensaios in vitro com extratos vegetais e síntese de derivados inspirados em bioativos. Entre os principais alvos, destacam-se a cruzipaina e a redutase de tripanotona, enzimas-chave para a sobrevivência do parasita. Em relação à leishmaniose, verificou-se a eficácia de compostos derivados de plantas e microalgas, como flavonoides, lectinas e metabólitos marinhos, os quais demonstraram resultados significativos contra formas parasitárias. De forma integrada, fenólicos, terpenoides e metabólitos marinhos surgem como protótipos relevantes, apresentando seletividade e menor toxicidade quando comparados aos tratamentos convencionais. Conclui-se que a bioprospecção de produtos naturais, associada a abordagens in silico e ao desenho racional de derivados, constitui estratégia inovadora e promissora para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; Leishmaniose; Produtos naturais.



## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas e a leishmaniose são doenças tropicais negligenciadas de grande relevância em saúde pública, causadas respectivamente pelos protozoários *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania* spp., transmitidos por insetos vetores. Estima-se que juntas afetem milhões de pessoas anualmente, sobretudo em regiões endêmicas da América Latina, configurando-se como importantes desafios terapêuticos e sociais. O tratamento da doença de Chagas ainda se baseia majoritariamente no benzonidazol, cuja eficácia é limitada na fase crônica e frequentemente associada a efeitos adversos relevantes. Já a leishmaniose, que no Brasil tem como principal agente da forma mucocutânea a *Leishmania braziliensis*, também enfrenta sérias limitações terapêuticas, uma vez que os medicamentos disponíveis, tanto derivados antimoniais quanto não antimoniais, estão relacionados à toxicidade, resistência parasitária, genotoxicidade e recorrência da infecção. Diante desse cenário, compostos naturais têm despertado crescente interesse como alternativas promissoras. Diversos estudos *in vitro*, *in vivo* e *in silico* demonstram que produtos naturais e seus derivados apresentam diversidade estrutural e mecanismos de ação variados, incluindo inibição enzimática (como da cruzipaina), alteração mitocondrial, bloqueio de vias redox e interferência em alvos moleculares específicos. Evidências recentes reforçam seu potencial na descoberta de novos fármacos, seja por meio da triagem virtual, do desenho inspirado em produtos naturais ou da síntese de derivados com maior seletividade e menor toxicidade. O presente estudo tem como objetivo reunir e discutir evidências da literatura científica recente sobre o potencial dos produtos naturais como fonte de novos agentes antiparasitários no tratamento da doença de Chagas e da leishmaniose, com foco em seus mecanismos moleculares e perspectivas farmacológicas.



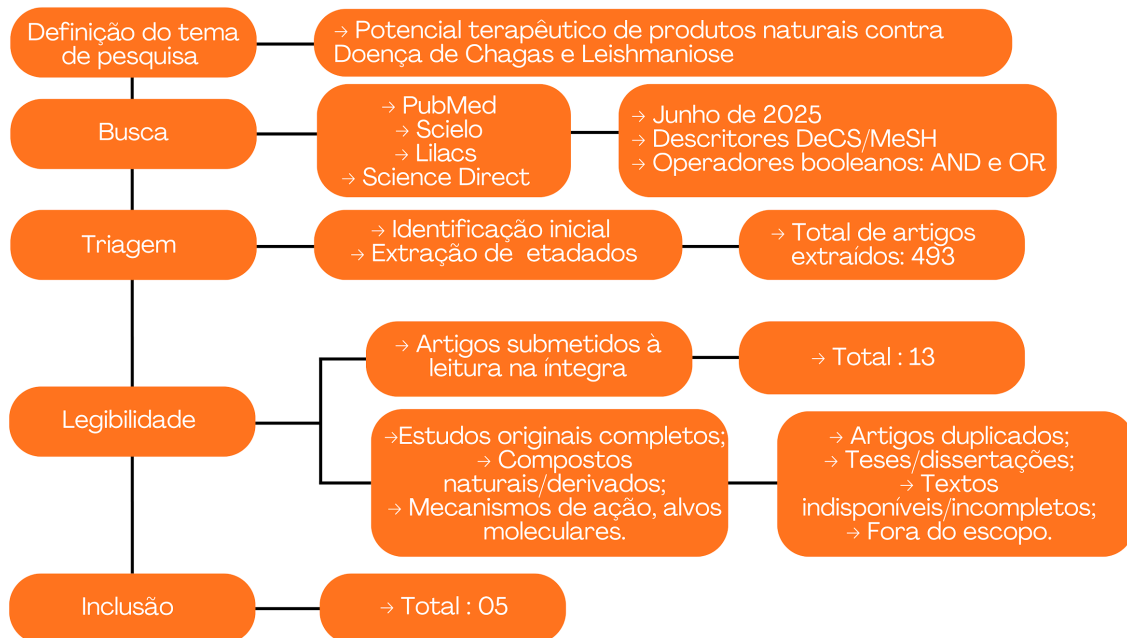
## MATERIAIS E MÉTODOS/METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática de literatura, com objetivo de identificar e analisar o potencial terapêutico de produtos naturais como agentes antiparasitários no tratamento da Doença de Chagas e da Leishmaniose. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Science Direct, entre julho e Setembro de 2025, utilizando descritores específicos extraídos do DeCS/MeSH em inglês, combinados com operadores booleanos, a fim de refinar os resultados e assegurar maior precisão. Os descritores utilizados foram: “Antiparasitic Agents”, “*Trypanosoma cruzi*”, “*Leishmania braziliensis*” e “Biological Products”. As estratégias de busca incluíram combinações como: (“Antiparasitic Agents” AND “*Trypanosoma cruzi*” AND “Biological Products”) e (“Antiparasitic Agents” AND “*Leishmania braziliensis*” AND “Biological Products”). Foram considerados estudos originais, completos, disponíveis eletronicamente, publicados no período de 2020 a 2025, nos idiomas português e inglês. Os critérios de inclusão abrangeram artigos que apresentassem compostos naturais ou derivados inspirados em produtos naturais com atividade antiparasitária comprovada ou potencial, avaliando mecanismos de ação, alvos moleculares e estratégias de desenvolvimento farmacológico. Foram excluídos artigos duplicados, textos indisponíveis, teses, dissertações, estudos incompletos e estudos fora do escopo temático delimitado. A seleção seguiu um protocolo estruturado em etapas: (1) inicialmente, os títulos e resumos foram analisados para verificar a adequação aos critérios de elegibilidade; (2) em seguida, os artigos foram divididos quanto ao estudo e abordagem; (3) os artigos completos selecionados foram lidos e organizados em uma matriz de análise crítica, analisados detalhadamente e selecionados, com foco em produtos naturais como fonte de novos agentes parasitários. Após a triagem, 13 artigos atenderam aos critérios estabelecidos, sendo 6 relacionados à Doença de Chagas e 7 à Leishmaniose. A análise dos dados foi conduzida de forma descritiva e integrativa,



com ênfase na caracterização dos compostos naturais, seus possíveis mecanismos de ação (incluindo inibição enzimática, interferência mitocondrial e docking molecular), bem como nas perspectivas de utilização clínica. O processo de seleção e análise encontra-se representado no fluxograma metodológico (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma dos materiais e métodos utilizados na revisão. Fonte: Autores (2025).



## RESULTADOS E DISCUSSÕES/RELATO DO CASO/RELATO DA EXPERIÊNCIA/ESTUDO DE CASO

Foram encontrados 493 artigos, sendo 230 relacionados à Doenças de Chagas, (102 na plataforma PubMed, 41 na Lilacs, 20 no Scielo e 67 na ScienceDirect) e 263 artigos referentes à Leishmaniose (13 na plataforma PubMed, 49 na Lilacs, 20 no Scielo e 181 ScienceDirect). Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e exclusão, 480 estudos foram excluídos a fim de acordar com critérios e objetivo do trabalho. Assim, 6 estudos foram extraídos da PubMed, 1 Lilacs, 1 Scielo e 5 Science Direct, totalizando 13 artigos, sendo discutido apenas os 5 trabalhos mais relevantes. A análise da literatura evidenciou que os produtos naturais e seus derivados representam uma das frentes mais promissoras na busca de novas estratégias terapêuticas contra a Doença de Chagas e Leishmaniose. Estudos recentes reforçam a eficácia antiparasitária desses compostos e sua versatilidade estrutural, com múltiplos mecanismos de ação, que incluem inibição enzimática seletiva, interferência mitocondrial e modulação de vias metabólicas redox. Entre os alvos moleculares mais estudados, destaca-se a cruzipaina, protease essencial para a sobrevivência do *Trypanosoma cruzi* Tripathi et al., (2024) identificaram a hinokiflavona como forte candidata a inibidora dessa enzima, com energia de ligação de aproximadamente -10 kcal/mol em docking molecular, indicando elevada estabilidade no complexo enzima-ligante. A relevância desse achado é reforçada pelo papel da cruzipaina na invasão celular e no escape imunológico, tornando seu bloqueio uma estratégia farmacológica de grande impacto. De forma complementar, Gonçalves et., (2020) demonstra que cumarinas naturais e sintéticas apresentaram IC<sub>50</sub> inferiores a 10 µM contra formas epimastigotas, associadas a massas moleculares favoráveis (230–235 g/mol), com moléculas que enquadram-se nos parâmetros de Lipinski e Veber, reforçando sua adequação como protótipos de fármacos orais. Na busca por moléculas inspiradas em produtos naturais, Rosa et al., (2021) sintetizaram derivados estruturais de lignanas e oxazóis, ativos contra *T.*



*cruzi*. Os compostos apresentaram atividade tripanocida significativa e alterações mitocondriais evidentes, sugerindo inibição da redutase de tripanotiona como mecanismo de ação adicional. A abordagem destaca a influência da busca de moléculas mais seletivas e potentes presentes em produtos naturais, como forma de transpor limitações de instabilidade ou baixa disponibilidade de compostos brutos, além da importância do desenho molecular guiado. Mais recentemente, Maya-Ramírez et al. (2025) reforçam a importância da integração de estratégias *in silico* com a descoberta de novas referências naturais, avaliando compostos naturais marinhos, como a chandrananimicina A e a venezuelina A, os quais apresentaram alta afinidade em screening virtual contra alvos de *T. cruzi*, com perfis favoráveis de absorção, distribuição, metabolismo e toxicidade (ADMET). Esses resultados reforçam a relevância de integrar triagem virtual com estudos de dinâmica molecular para ampliar a descoberta de novos candidatos. Assim, observa-se que a investigação de produtos naturais para Doença de Chagas vem se consolidando em três frentes complementares: (i) triagem virtual para identificação de inibidores promissores; (ii) avaliação experimental *in vitro* com compostos naturais e frações vegetais; e (iii) síntese de derivados inspirados em bioativos naturais para otimização da potência e seletividade. Os estudos sobre leishmaniose reforçam a importância dos produtos naturais como fonte de novas moléculas bioativas. Compostos derivados de microalgas, como os obtidos de *Chlorella vulgaris*, apresentaram resultados promissores. O extrato celular exibiu forte atividade contra formas amastigotas de *L. amazonensis* (CE<sub>50</sub> 0,91 µg/mL), enquanto a lectina isolada demonstrou efeito menos expressivo sobre promastigotas (IC<sub>50</sub> 66,32 µg/mL), sugerindo que o efeito leishmanicida depende do sinergismo entre diferentes constituintes do extrato integral De Andrade et al., (2025). Esse dado reforça a necessidade de considerar não apenas compostos isolados, mas também matrizes complexas no processo de bioprospecção. Em espécies vegetais, frações de *Arrabidaea brachypoda* e *Eugenia mattosii* demonstraram seletividade moderada, com IC<sub>50</sub> de 11,44 ± 0,70 µg/mL (SI 5,2) e 5,3 ± 0,7 µg/mL (SI 4,6), respectivamente. A pinostrobin, flavonoide isolado de *E. mattosii*, manteve atividade significativa (IC<sub>50</sub> 11,3 ± 1,0 µg/mL, SI 5,2), evidenciando que as flavonas constituem uma classe promissora na modulação de vias metabólicas do parasita. Esse achado é relevante, pois os flavonoides apresentam perfis farmacocinéticos geralmente favoráveis, o que os torna candidatos interessantes ao desenvolvimento de protótipos anti-*Leishmania*. Em síntese, os dados para leishmaniose convergem em três eixos principais: (i) eficácia de extratos brutos e compostos isolados, com destaque para flavonoides e lectinas; (ii) necessidade de aprofundar a compreensão sobre efeitos sinérgicos; e (iii) exploração de matrizes naturais em formulações inovadoras, capazes de superar limitações dos atuais quimioterápicos, como toxicidade e resistência parasitária. De forma integrada, os achados evidenciam que tanto para Doença de Chagas quanto para Leishmaniose, compostos fenólicos (como flavonas, cumarinas e ácidos fenólicos), terpenoides e metabólitos de algas, constituem alvos promissores na busca por terapias mais eficazes e seletivas.

## CONCLUSÃO

A realização deste estudo demonstra que os produtos naturais como óleos essenciais, flavonoides, lignanas, cumarinas, oxazóis e metabólitos marinhos compõem uma fonte promissora de novos agentes antiparasitários para o tratamento de Doença de Chagas e Leishmaniose. Os estudos revisados não apenas demonstram diversidade estrutural dos compostos, mas também a variedade de mecanismos de ação envolvidos, que variam desde uma inibição enzimática seletiva até a modulação de vias metabólicas essenciais para a sobrevivência do parasita. Além disso, a integração de estratégias *in silico*, *in vitro* e a síntese de derivados inspirados em moléculas naturais evidencia a relevância de estratégias multidisciplinares na busca por terapias mais eficazes, seletivas e com menor toxicidade. Dessa forma, os achados apontam para um cenário no qual os produtos naturais, especialmente fenólicos, terpenoides e metabólitos de algas e plantas, podem contribuir significativamente para limitações dos tratamentos convencionais, constituindo uma



perspectiva concreta para o desenvolvimento de novos protótipos terapêuticos contra essas doenças tropicais negligenciadas.

## REFERÊNCIAS

DE ANDRADE, A. F. et al. Lectin from microalgae: Non-toxic to human cells and effective against Leishmania. **International journal of biological macromolecules**, v. 288, p. 138630, fev. 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39675602/>. Acesso em: 04 set. 2025.

GONÇALVES, G. A. et al. Chagas disease and coumarins: a review of natural and synthetic coumarins as anti-Trypanosoma cruzi agents. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 21, 29 dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33372872/>. Acesso em: 04 set. 2025.

MAYA-RAMÍREZ, C. E. et al. Exploring Marine Natural Compounds: Innovative Therapeutic Candidates Against Chagas Disease Through Virtual Screening and Molecular Dynamics. **Life**, v. 15, n. 2, p. 192, 28 jan. 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11856606/>. Acesso em: 04 set. 2025.

ROSA, R. DA et al. Natural-product-inspired design and synthesis of two series of compounds active against Trypanosoma cruzi: Insights into structure–activity relationship, toxicity, and mechanism of action. **Bioorganic Chemistry**, v. 119, p. 105492–105492, 15 nov. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34838333/>. Acesso em: 04 set. 2025.

TRIPATHI, R. K. P.; DEY, R.; DAS, N. Identification of natural lead molecules as potential *Trypanosoma cruzi* cruzipain inhibitors and decoding the interaction mechanism for the treatment of Chagas disease: a computational biology analysis. **Natural product research**, v. 38, n. 20, p. 3676–3680, out. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37674430/>. Acesso em: 04 set. 2025.