



## PRODUTOS NATURAIS BIOATIVOS CONTRA *Trypanosoma cruzi*: EVIDÊNCIAS PRÉ-CLÍNICAS E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Isadora Rezende de Miranda Lopes<sup>1</sup>, Ana Lia Mazzeti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Passos, Minas Gerais, Brasil  
(isadora.2149613@discente.uemg.br)

<sup>2</sup>Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), Passos, Minas Gerais, Brasil

**Resumo:** A doença de Chagas ainda depende do benznidazol e do nifurtimox, fármacos com eficácia limitada na fase crônica e importantes efeitos adversos. Esta revisão narrativa analisou estudos publicados entre 2016 e 2026 sobre metabólitos naturais ativos contra *Trypanosoma cruzi*. Os resultados evidenciam que diferentes compostos apresentam atividade tripanocida e potencial para o desenvolvimento de novas terapias, embora estudos in vivo e clínicos ainda sejam necessários.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; produtos naturais; quimioterapia experimental; modelos pré-clínicos.

### INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, permanece como uma importante doença tropical negligenciada, afetando milhões de pessoas, principalmente na América Latina, embora sua distribuição tenha se expandido para regiões não endêmicas devido aos fluxos migratórios (Lidani et al., 2019; WHO, 2026). Apesar dos avanços no controle vetorial, a doença continua representando um importante problema de saúde pública, especialmente em razão da elevada carga de morbidade associada às formas crônicas cardíacas e digestivas (Lidani et al., 2019).

Atualmente, o tratamento etiológico baseia-se exclusivamente no benznidazol e no nifurtimox. Embora ambos apresentem elevada eficácia na fase aguda da infecção, sua utilização é limitada pela menor efetividade na fase crônica, pela ocorrência frequente de efeitos adversos, pelo longo período de tratamento e pela variabilidade de resposta entre diferentes cepas do parasito, fatores que comprometem a adesão terapêutica e reforçam a necessidade de novas alternativas farmacológicas (PAHO, 2018; Torchelsen et al., 2024).

Nesse contexto, os produtos naturais têm despertado crescente interesse como fonte de novos candidatos a fármacos antichagásicos. Metabólitos secundários produzidos por plantas, fungos, microalgas, cianobactérias e outros microrganismos apresentam elevada diversidade estrutural e ampla variedade de mecanismos de ação, atuando sobre diferentes alvos biológicos do parasito. Entre as principais classes estudadas destacam-se terpenoides, flavonoides, alcaloides, compostos fenólicos, peptídeos bioativos e carotenoides, muitos dos quais demonstram atividade

contra diferentes formas evolutivas de *T. cruzi*, associada à elevada seletividade e baixa citotoxicidade em estudos pré-clínicos (Álvarez-Bardón et al., 2020; Durão et al., 2022; Matos et al., 2024).

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo reunir e analisar as evidências pré-clínicas disponíveis na literatura acerca do potencial terapêutico de produtos naturais contra *T. cruzi*, destacando as principais classes de compostos bioativos, seus mecanismos de ação e as perspectivas para o desenvolvimento de novos agentes antichagásicos.

### MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores "*Trypanosoma cruzi*", "natural products" e "treatment", combinados pelo operador booleano AND.

Foram incluídos artigos publicados entre 2016 e 2026, disponíveis na íntegra por acesso aberto ou por meio do Portal de Periódicos da CAPES (CAFe/UEMG). Estudos originais que avaliaram, *in vitro* e/ou *in vivo*, a atividade anti-*T. cruzi* de produtos naturais foram selecionados para a análise dos resultados. Artigos de revisão recentes também foram incluídos para subsidiar a contextualização do tema e discutir os avanços no desenvolvimento de terapias antichagásicas. Foram excluídos editoriais, resumos de eventos, trabalhos sem acesso ao texto completo e estudos que não abordavam diretamente a atividade antiparasitária de produtos naturais.



Os estudos selecionados foram analisados quanto aos tipos e classes de produtos naturais, atividade tripanocida, mecanismos de ação, citotoxicidade, seletividade e potencial de aplicação terapêutica, sendo as informações organizadas de forma descritiva para subsidiar a análise e a discussão dos resultados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura evidenciou que os produtos naturais constituem uma das principais fontes de compostos bioativos para a descoberta de novos agentes terapêuticos contra *T. cruzi*. A diversidade química encontrada em plantas, fungos, microalgas, cianobactérias e outros organismos têm permitido identificar substâncias com elevada atividade tripanocida, além de fornecer estruturas químicas capazes de orientar o desenvolvimento de novos fármacos. Nesse contexto, diferentes estratégias têm sido empregadas para a prospecção de produtos naturais, incluindo a avaliação de extratos vegetais, óleos essenciais, compostos isolados e seus derivados semissintéticos (Álvarez-Bardón et al., 2020; Durão et al., 2022; Matos et al., 2024).

Diversos extratos vegetais apresentaram atividade antiparasitária contra *T. cruzi*. Espécies dos gêneros *Salvia*, *Valeriana*, *Hypericum*, *Silybum*, *Arnica* e *Curcuma* demonstraram efeito tripanocida em modelos experimentais, indicando que a biodiversidade vegetal continua sendo uma importante fonte para a prospecção de novas moléculas bioativas (Hernández et al., 2021; Llubra Montesino et al., 2015; Lozano et al., 2016; Souza et al., 2021; Sueth-Santiago et al., 2016). Entre os produtos naturais derivados de plantas, os óleos essenciais também apresentaram resultados relevantes. Óleos essenciais de *Lippia alba* exibiram atividade sobre epimastigotas, tripomastigotas e amastigotas, além de efeito sinérgico quando associados ao benznidazol (Pagotti et al., 2021; Quintero et al., 2021). Da mesma forma, óleos essenciais de *Zingiber officinale* e *Syzygium aromaticum* promoveram redução da carga parasitária em modelos experimentais, reforçando seu potencial como agentes antiparasitários (Sarto et al., 2021).

Entre os compostos isolados de produtos naturais, as lactonas sesquiterpênicas destacaram-se como a classe mais promissora. Compostos como deoxymikanolide, psilostachina e psilostachina C apresentaram elevada atividade tripanocida por diferentes mecanismos de ação, incluindo indução de estresse oxidativo, alteração da função mitocondrial e inibição da biossíntese de esteróis, comprometendo processos essenciais para a sobrevivência do parasito (Laurella et al., 2017; Sülsen et al., 2016). Outras lactonas sesquiterpênicas, como licnofolida (lychnopholide) e goyazensolida, apresentaram resultados ainda mais

expressivos em modelos experimentais. A licnofolida, principalmente quando encapsulada em nanocápsulas poliméricas, promoveu elevadas taxas de cura em modelos murinos infectados por cepas sensíveis e resistentes ao benznidazol, inclusive na fase crônica da infecção. A goyazensolida apresentou atividade *in vitro* aproximadamente 190 vezes superior à do benznidazol, embora sua eficácia *in vivo* tenha sido restrita à cepa CL (Branquinho et al., 2020; de Mello et al., 2016; Milagre et al., 2023, 2020).

Outras classes de compostos naturais também demonstraram elevado potencial terapêutico. Compostos fenólicos obtidos de *Anacardium occidentale* apresentaram atividade relacionada à inibição de sirtuínas do parasito (Matutino Bastos et al., 2019). Neolignanas isoladas de *Nectandra leucantha* mostraram elevada atividade sobre amastigotas intracelulares e baixa citotoxicidade (Araujo et al., 2021). Alcaloides da família Amaryllidaceae apresentaram atividade anti-amastigota significativa (Llalla-Cordova et al., 2025; Martínez-Peinado et al., 2021), enquanto peptídeos naturais produzidos por *Ophiocordyceps* spp., como as leucinostatinas, destacaram-se pela elevada potência tripanocida em concentrações nanomolares e reduzida toxicidade em células hospedeiras (Bernatchez et al., 2022).

Nos últimos anos, novas fontes de produtos naturais passaram a integrar as pesquisas voltadas ao tratamento da doença de Chagas. Metabólitos produzidos por microalgas e cianobactérias, incluindo carotenoides, clorofilas, compostos fenólicos, alcaloides e peptídeos bioativos, demonstraram atividade contra *T. cruzi*, ampliando significativamente o universo de moléculas candidatas ao desenvolvimento de novos fármacos. Além da elevada diversidade química, esses organismos apresentam vantagens relacionadas à produção sustentável e ao potencial biotecnológico para obtenção de compostos em larga escala (Matos et al., 2024).

Apesar do elevado número de produtos naturais com atividade anti-*T. cruzi*, observou-se que a maioria das pesquisas permanece concentrada em ensaios *in vitro*. São relativamente poucos os compostos que avançaram para estudos *in vivo*, e praticamente inexistem ensaios clínicos avaliando produtos naturais para o tratamento da doença de Chagas. Além disso, dificuldades relacionadas ao isolamento dos princípios ativos, à padronização química de extratos vegetais, à influência da sazonalidade sobre sua composição e à produção em escala continuam representando importantes desafios para a translação clínica desses compostos (Varela et al., 2018). A tabela 1 sumariza os resultados mais promissores.



**Tabela 1. Produtos naturais com resultados promissores em modelos experimentais de doença de Chagas.**

| Produto natural                       | Principal resultado                                                                                                    |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lychnopholide (nanocápsulas)</b>   | Até 80% de cura na cepa Colombiana; eficácia superior ao benznidazol em diferentes cepas.                              |
| <b>Goyazensolide</b>                  | Atividade <i>in vitro</i> cerca de 190 vezes superior ao benznidazol; eficácia <i>in vivo</i> apenas na cepa sensível. |
| <b>Deoxymikanolide</b>                | Redução significativa da parasitemia e aumento da sobrevida.                                                           |
| <b>Psilostachina/ Psilostachina C</b> | Atuação por múltiplos mecanismos, incluindo estresse oxidativo e inibição da síntese de esteróis.                      |
| <b>Silibinina + benznidazol</b>       | 100% de cura utilizando apenas 25% da dose padrão de benznidazol.                                                      |
| <b>Leucinostatinas</b>                | Potência tripanocida em concentrações nanomolares e baixa citotoxicidade.                                              |

De forma geral, os estudos demonstram que os produtos naturais representam um dos mais promissores caminhos para a descoberta de novos agentes antichagásicos. A combinação entre a grande diversidade química, os múltiplos mecanismos de ação e a elevada seletividade observada para diversos compostos reforça o potencial da biodiversidade como fonte de moléculas inovadoras para o tratamento da doença de Chagas. Entretanto, a consolidação desse potencial depende da ampliação dos estudos pré-clínicos e clínicos, permitindo que os produtos naturais mais promissores avancem para o desenvolvimento de novos medicamentos.

### CONCLUSÃO

Os estudos analisados demonstram que os produtos naturais representam uma das mais promissoras estratégias para a descoberta de novos agentes antichagásicos. A ampla diversidade de extratos vegetais, óleos essenciais, compostos isolados de plantas, peptídeos, alcaloides e metabólitos produzidos por fungos, microalgas e cianobactérias revelou atividade contra diferentes formas evolutivas de *T. cruzi*, atuando por múltiplos mecanismos de ação e, em muitos casos, apresentando elevada seletividade e baixa citotoxicidade. Entre esses produtos,

destacam-se as lactonas sesquiterpênicas, que demonstraram resultados expressivos em modelos *in vitro* e *in vivo*, incluindo redução da parasitemia, aumento da sobrevida e elevadas taxas de cura experimental.

Entretanto, apesar dos avanços obtidos na pesquisa pré-clínica, a escassez de estudos *in vivo*, a ausência de ensaios clínicos e as dificuldades relacionadas à padronização, produção e escalonamento dos produtos naturais ainda limitam sua aplicação terapêutica. Dessa forma, a integração entre bioprospecção, química de produtos naturais, farmacologia e desenvolvimento farmacêutico será essencial para transformar essas moléculas em medicamentos seguros e eficazes.

A presente revisão evidencia que a biodiversidade constitui um dos mais importantes reservatórios de moléculas bioativas para o tratamento da doença de Chagas, destacando os produtos naturais não apenas como alternativas ao tratamento convencional, mas como fonte estratégica de novos protótipos farmacológicos capazes de impulsionar a inovação terapêutica para uma das doenças tropicais negligenciadas de maior relevância mundial.

### REFERÊNCIAS

- Álvarez-Bardón, M., Pérez-Pertejo, Y., Ordóñez, C., Sepúlveda-Crespo, D., Carballeira, N.M., Tekwani, B.L., Murugesan, S., Martinez-Valladares, M., García-Estrada, C., Reguera, R.M., Balaña-Fouce, R., 2020. Screening Marine Natural Products for New Drug Leads against Trypanosomatids and Malaria. *Marine Drugs* 18, 187. <https://doi.org/10.3390/md18040187>
- Araujo, S.C., Sousa, F.S., Costa-Silva, T.A., Tempone, A.G., Lago, J.H.G., Honório, K.M., 2021. Discovery of New Hits as Antitrypanosomal Agents by In Silico and In Vitro Assays Using Neolignan-Inspired Natural Products from *Nectandra leucantha*. *Molecules* 26, 4116. <https://doi.org/10.3390/molecules26144116>
- Bernatchez, J.A., Kil, Y.-S., Barbosa Da Silva, E., Thomas, D., McCall, L.-I., Wendt, K.L., Souza, J.M., Ackermann, J., McKerrow, J.H., Cichewicz, R.H., Siqueira-Neto, J.L., 2022. Identification of Leucinostatins from *Ophiocordyceps* sp. as Antiparasitic Agents against *Trypanosoma cruzi*. *ACS Omega* 7, 7675–7682. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06347>
- Branquinho, R.T., de Mello, C.G.C., Oliveira, M.T., Reis, L.E.S., Vieira, P.M. de A., Saúde-Guimarães, D.A., Mosqueira, V.C.F., de Lana, M., 2020. Lychnopholide in Poly(D,L-Lactide)-Block -



Polyethylene Glycol Nanocapsules Cures Infection with a Drug-Resistant *Trypanosoma cruzi* Strain at Acute and Chronic Phases. *Antimicrob Agents Chemother* 64, e01937-19, /aac/64/4/AAC.01937-19.atom. <https://doi.org/10.1128/AAC.01937-19>

de Mello, C.G.C., Branquinho, R.T., Oliveira, M.T., Milagre, M.M., Saúde-Guimarães, D.A., Mosqueira, V.C.F., Lana, M. de, 2016. Efficacy of Lychnopholide Polymeric Nanocapsules after Oral and Intravenous Administration in Murine Experimental Chagas Disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 5215–5222. <https://doi.org/10.1128/AAC.00178-16>

Durão, R., Ramalheite, C., Madureira, A.M., Mendes, E., Duarte, N., 2022. Plant Terpenoids as Hit Compounds against Trypanosomiasis. *Pharmaceuticals* 15, 340. <https://doi.org/10.3390/ph15030340>

Hernández, M., Wicz, S., Pérez Caballero, E., Santamaría, M.H., Corral, R.S., 2021. Dual chemotherapy with benznidazole at suboptimal dose plus curcumin nanoparticles mitigates *Trypanosoma cruzi*-elicited chronic cardiomyopathy. *Parasitology International* 81, 102248. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2020.102248>

Laurella, L.C., Cerny, N., Bivona, A.E., Sánchez Alberti, A., Giberti, G., Malchiodi, E.L., Martino, V.S., Catalan, C.A., Alonso, M.R., Cazorla, S.I., Sülsen, V.P., 2017. Assessment of sesquiterpene lactones isolated from Mikania plants species for their potential efficacy against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* sp. *PLoS Negl Trop Dis* 11, e0005929. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005929>

Lidani, K.C.F., Andrade, F.A., Bavia, L., Damasceno, F.S., Beltrame, M.H., Messias-Reason, I.J., Sandri, T.L., 2019. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. *Front. Public Health* 7, 166. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00166>

Llalla-Cordova, O., Ortiz, J.E., Piñeiro, M., Tallini, L.R., Torras-Claveria, L., Huaylla, H., Mejía-Jaramillo, A.M., Triana-Chávez, O., Osorio, E., Luna, L.C., Feresin, G.E., 2025. Pharmacological Potential of Peruvian Eustephia Species (Amaryllidaceae): Alkaloid Diversity, Cholinesterase Inhibition, and Anti-*Trypanosoma cruzi* Activity. *Plants* 14, 3510. <https://doi.org/10.3390/plants14223510>

Llurba Montesino, N., Kaiser, M., Brun, R., Schmidt, T.J., 2015. Search for Antiprotozoal Activity in Herbal Medicinal Preparations; New Natural Leads against Neglected Tropical Diseases. *Molecules* 20, 14118–14138. <https://doi.org/10.3390/molecules200814118>

Lozano, E., Strauss, M., Spina, R., Cifuentes, D., Tonn, C., Rivarola, H.W., Sosa, M.A., 2016. The in vivo trypanocidal effect of the diterpene 5-epi-icetexone obtained from *Salvia gilliesii*. *Parasitology International* 65, 23–26. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2015.08.011>

Martínez-Peinado, N., Cortes-Serra, N., Tallini, L.R., Pinazo, M.-J., Gascon, J., Bastida, J., Alonso-Padilla, J., 2021. Amaryllidaceae plants: a potential natural resource for the treatment of Chagas disease. *Parasites Vectors* 14, 337. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04837-9>

Matos, Â.P., Saldanha-Corrêa, F.M.P., Gomes, R.D.S., Hurtado, G.R., 2024. Exploring microalgal and cyanobacterial metabolites with antiprotozoal activity against *Leishmania* and *Trypanosoma* parasites. *Acta Tropica* 251, 107116. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.107116>

Matutino Bastos, T., Mannocho Russo, H., Silvio Moretti, N., Schenkman, S., Marcourt, L., Gupta, M., Wolfender, J.-L., Ferreira Queiroz, E., Botelho Pereira Soares, M., 2019. Chemical Constituents of *Anacardium occidentale* as Inhibitors of *Trypanosoma cruzi* Sirtuins. *Molecules* 24, 1299. <https://doi.org/10.3390/molecules24071299>

Milagre, M.M., Branquinho, R.T., Gonçalves, M.F., de Assis, G., de Oliveira, M.T., Reis, L., Saúde-Guimarães, D.A., de Lana, M., 2020. Activity of the sesquiterpene lactone goyazensolide against *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo. *Parasitology* 147, 108–119. <https://doi.org/10.1017/S0031182019001276>

Milagre, M.M., Torchelsen, F.K.V.D.S., Pedrosa, T.C.F., Teixeira, G.M., Sampaio, L.S., Saúde-Guimarães, D.A., Branquinho, R.T., Mosqueira, V.C.F., Lana, M.D., 2023. Lychnopholide loaded in surface modified polylactide nanocapsules (LYC-PLA-PEG-NC) cure mice infected by *Trypanosoma cruzi* strain a prototype of resistance to benznidazole and nifurtimox: First insights of its mechanism of action. *Experimental Parasitology* 255, 108647. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2023.108647>

Pagotti, M.C., Candido, A.C.B.B., Marçal, M.G., Vieira, T.M., Groppo, M., Silva, M.L.A., Ferreira, D.S., Esperandim, V.R., Crotti, A.E.M., Magalhães, L.G., 2021. Trypanocidal Activity of *Dysphania ambrosioides*, *Lippia alba*, and *Tetradenia riparia* Essential Oils against *Trypanosoma cruzi*. *Chemistry & Biodiversity* 18. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100678>

PAHO, 2018. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Quintero, W.L., Moreno, E.M., Pinto, S.M.L., Sanabria, S.M., Stashenko, E., García, L.T., 2021.



Immunomodulatory, trypanocide, and antioxidant properties of essential oil fractions of *Lippia alba* (Verbenaceae). BMC Complement Med Ther 21, 187. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03347-6>

Sarto, M.P.M., Lucas Da Silva, H.F., De Souza Fernandes, N., De Abreu, A.P., Zanusso Junior, G., De Ornelas Toledo, M.J., 2021. Essential oils from *Syzygium aromaticum* and *Zingiber officinale*, administered alone or in combination with benznidazole, reduce the parasite load in mice orally inoculated with *Trypanosoma cruzi* II. BMC Complement Med Ther 21, 77. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03248-8>

Souza, J.M., Vieira, T.M., Candido, A.C.B.B., Tezuka, D.Y., Rao, G.S., De Albuquerque, S., Crotti, A.E.M., Siqueira-Neto, J.L., Magalhães, L.G., 2021. In vitro anti-*Trypanosoma cruzi* activity enhancement of curcumin by its monoketone tetramethoxy analog diveratralacetone. Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases 1, 100031. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2021.100031>

Sueth-Santiago, V., Moraes, J.D.B.B., Sobral Alves, E.S., Vannier-Santos, M.A., Freire-de-Lima, C.G., Castro, R.N., Mendes-Silva, G.P., Del Cistia, C.D.N., Magalhães, L.G., Andricopulo, A.D., Sant'Anna, C.M.R., Decoté-Ricardo, D., Freire De Lima, M.E., 2016. The Effectiveness of Natural Diarylheptanoids against *Trypanosoma cruzi*: Cytotoxicity, Ultrastructural Alterations and Molecular Modeling Studies. PLoS ONE 11, e0162926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162926>

Sülsen, V.P., Puente, V., Papademetrio, D., Batlle, A., Martino, V.S., Frank, F.M., Lombardo, M.E., 2016. Mode of Action of the Sesquiterpene Lactones Psilostachyin and Psilostachyin C on *Trypanosoma cruzi*. PLoS ONE 11, e0150526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150526>

Torchelsen, F.K.V.D.S., Mazzeti, A.L., Mosqueira, V.C.F., 2024. Drugs in preclinical and early clinical development for the treatment of Chagas's disease: the current status. Expert Opinion on Investigational Drugs 33, 575–590. <https://doi.org/10.1080/13543784.2024.2349289>

Varela, J., Cerecetto, H., González, M., 2018. Slowed Development of Natural Products for Chagas Disease, how to Move Forward?, in: Nissapatorn, V., Oz, H.S. (Eds.), Chagas Disease - Basic Investigations and Challenges. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.77234>

WHO, 2026. Chagas disease [WWW Document]. URL [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)) (accessed 4.22.26).