



TRYPANOSOMA CRUZI, DOENÇA DE CHAGAS E PRODUTOS NATURAIS: REVISÃO SISTEMÁTICA (2000 – 2025)

TRYPANOSOMA CRUZI, CHAGAS DISEASE, AND NATURAL PRODUCTS: A SYSTEMATIC REVIEW (2000 – 2025)

DOI: 10.5281/zenodo.21387668



Cláudio Hansel Martins¹

Julienn Scott Murray Breder²

Nelson Bretas de Noronha Gomes³

Iracema Forni Vieira⁴

Edson Pablo da Silva⁵

Simone da Silva⁶

Ricardo Machado Kuster⁷

Marcia Cristina Braga Nunes Varricchio⁸

Alexandre dos Santos Pyrrho⁹

1 Specialist Nurse in ICU and Biophysics from FACUMINAS. Santa Tereza Hospital. E-mail: claudiohasn@gmail.com.

2 Specialist in Physical Education in a Hospital Setting from the Faculty of Medicine of the University of São Paulo (FMUSP). Environmental Health, Parasitology, Bioethics Project volunteer of the Laboratory of Immune Parasitology and Toxicological Analysis of the Faculty of Pharmacy of the Federal University of Rio de Janeiro (SAPB-LIPAT/FF/UFRJ). E-mail: julienn.scottmurraybreder@gmail.com.

3 Master's degree in Animal Pathology from the Federal University of Lavras. Department of Veterinary Medicine - University Campus - Lavras – MG/BR. E-mail: nelsonbretas@yahoo.com.br.

4 Master in Parasitic Biology from Fundação Instituto Oswaldo Cruz (MSc, FIOCRUZ). MINISTRY OF HEALTH – Infectious Diseases at the Hospital Federal Servidores do Estado. E-mail: ifornivieira@gmail.com.

5 PhD in Sciences dos Alimentos-UFLA Lavras-MG-Brasil/IATA/CSIC-Valência-Espanha. Instituto Nacional de Pesquisas da Amazonia (INPA). E-mail: edsonpablosi@gmail.com.

6 PhD in Sciences (Plant Biology and Biotechnology) from the Postgraduate Program in Plant Biotechnology (PPGBV – UFRJ). Amazon Biobusiness Center (CBA) & Institute of Technology and Education Galileo da Amazônia (ITEGAM). E-mail: simonydasilva@gmail.com.

7 Department of Chemistry, Federal University of Espírito Santo (UFES). Postgraduate Program in Chemistry and Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences. E-mail: kusterm@gmail.com.

8 Environmental Health, Parasitology, Bioethics Project of the Laboratory of Immunoparasitology and Toxicological Analysis of the Faculty of Pharmacy of the Federal University of Rio de Janeiro (SAPB-LIPAT/FF/UFRJ). PhD in Sciences (Plant Biology and Biotechnology) from the Postgraduate Program in Plant Biotechnology (PPGBV – UFRJ). E-mail: varichio2@gmail.com.

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v. 4 n. 7 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)





RESUMO

A doença de Chagas (tripanossomíase americana) em fase crônica é capaz de causar alterações importantes no sistema cardiovascular, como a cardiomiopatia dilatada, assim, prejuízos que não podem ser revertidos, sendo muito importante tentar ao máximo controlar sintomas, para garantir melhor qualidade de vida de pacientes. E, em especial, a ruptura do ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* e, consequentemente, da exposição à infecção. A busca por alternativas terapêuticas ao benzonidazol e ao nifurtimox – fármacos com eficácia limitada especialmente na fase crônica da doença de Chagas – intensificou expressivamente as pesquisas com produtos naturais de origem vegetal ao longo do período 2000–2025. Esta pesquisa bibliográfica sistemática aborda duas dimensões complementares: (1) produtos naturais com atividade antiparasitária direta, capazes de interromper o ciclo de vida do *Trypanosoma cruzi* em uma ou mais de suas formas evolutivas; e (2) produtos naturais coadjuvantes ao paciente, voltados à cardioproteção, imunomodulação e redução do estresse oxidativo associados à cardiomiopatia chagásica crônica (CCC). Foram identificados compostos de destaque nas classes das naftoquinonas, terpenos, alcaloides, flavonoides, óleos essenciais e polifenóis. O plumbagin (*Plumbago auriculata*) emergiu como o composto natural mais potente identificado, com IC₅₀ de 0,8 µM contra tripomastigotas – aproximadamente 10 vezes superior ao benzonidazol (IC₅₀ = 8,5 µM). No âmbito coadjuvante, a curcumina (*Curcuma longa*) concentra o maior número de evidências pré-clínicas de cardioproteção na CCC, atuando via inibição da via NFAT/COX-2/PGE2. O número de publicações sobre o tema cresceu 644% entre o quinquênio 2000–2004 e 2020–2025, refletindo o reconhecimento internacional da biodiversidade tropical como fonte estratégica de novas drogas anti-*T. cruzi*. Nenhum composto natural atingiu ainda fase de ensaio clínico randomizado para a doença de Chagas, porém vários encontram-se em estudos pré-clínicos avançados.

Palavras-chave: Doenças tropicais negligenciadas. *Trypanosoma cruzi*. Cardiomiopatia chagásica. Plumbagin. Produtos naturais.

ABSTRACT

Chronic Chagas disease (American trypanosomiasis) can cause significant alterations in the cardiovascular system, such as dilated cardiomyopathy, resulting in irreversible damage. Therefore, it is crucial to control symptoms as much as possible to ensure a better quality of life for patients. This is especially important for disrupting the life cycle of *Trypanosoma cruzi* and, consequently, exposure to contamination. The search for therapeutic alternatives to benznidazole and nifurtimox – drugs with limited efficacy, especially in the chronic phase of Chagas disease – has significantly intensified research on natural products of plant origin throughout the period 2000–2025. This systematic bibliographic research addresses two complementary dimensions: (1) natural products with direct antiparasitic activity, capable of interrupting the life cycle of *Trypanosoma cruzi* in one or more of its evolutionary forms; and (2) natural products that are adjuvants to the patient, aimed at cardioprotection, immunomodulation, and reduction of oxidative stress associated with chronic

9 PhD in Sciences (Biophysics) from the Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ). Laboratory of Immunoparasitology and Toxicological Analysis of the Faculty of Pharmacy (UFRJ). E-mail: pyrrho@farmacia.ufrj.br.

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v. 4 n. 7 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)





Chagas cardiomyopathy (CCC). Key compounds were identified in the classes of naphthoquinones, terpenes, alkaloids, flavonoids, essential oils, and polyphenols. Plumbagin (*Plumbago auriculata*) emerged as the most potent natural compound identified, with an IC₅₀ of 0.8 μ M against trypomastigotes – approximately 10 times higher than benznidazole (IC₅₀ = 8.5 μ M). In the adjuvant role, curcumin (*Curcuma longa*) has the highest concentration of preclinical evidence of cardioprotection in CCC, acting via inhibition of the NFAT/COX-2/PGE2 pathway. The number of publications on the subject grew by 644% between the five-year period 2000–2004 and 2020–2025, reflecting the international recognition of tropical biodiversity as a strategic source of new anti-*T. cruzi* drugs. No natural compound has yet reached the randomized clinical trial phase for Chagas disease, but several are in advanced preclinical studies.

Keywords: Neglected tropical diseases. *Trypanosoma cruzi*. Chagas cardiomyopathy. Plumbagin. Natural products.

INTRODUÇÃO

A Doença de Chagas (Chagas, 1909; Brener, 1973) é classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2004; Dias et al., 2007; 2016; 2022) como uma das principais doenças tropicais negligenciadas, principalmente por afetar populações de baixa renda, receber poucos investimentos em pesquisa e ter opções de tratamento antigas, sendo considerada a doença tropical de destacada ocorrência brasileira (FIOCRUZ BAHIA, 2025).

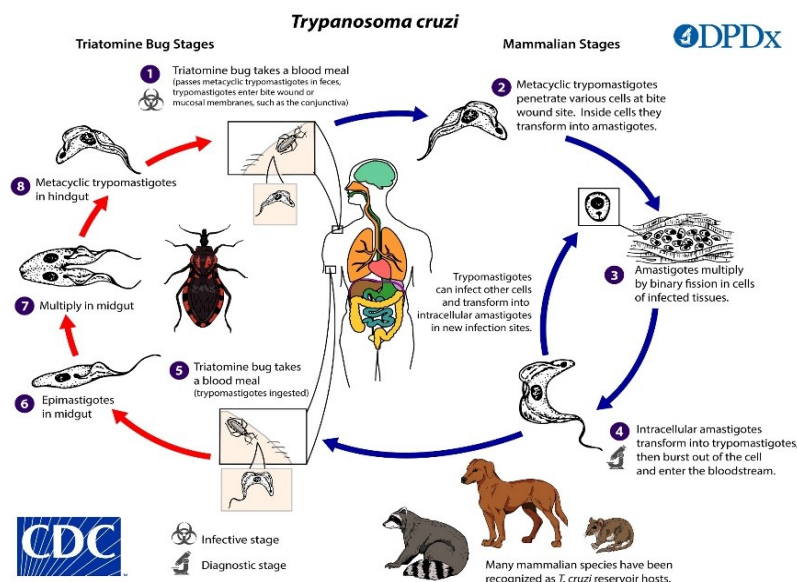
Estima-se que aproximadamente 8 milhões de pessoas em todo o mundo estejam infectadas com o *T. cruzi*, resultando em mais de 10.000 mortes por ano, e mais de 100 milhões de pessoas são consideradas em risco de infecção. Embora seja uma condição de crescente presença global, a doença de Chagas é encontrada principalmente em áreas endêmicas de 21 países da América Latina continental, onde a transmissão tem sido amplamente relacionada à presença do inseto vetor. Nos últimos anos, a transmissão congênita tornou-se a principal via de transmissão em todo o mundo, com mais de 10.000 novos casos anualmente (WHO, 2022).

O ciclo biológico do parasito é heteroxênico e não apresenta estrita especificidade dos seus hospedeiros, onde várias espécies de Triatomíneos podem participar como hospedeiros invertebrados e várias espécies de mamíferos (incluindo o homem) participam como hospedeiros vertebrados (Figura 1).





Figura 1. Ciclo biológico do *Trypanosoma cruzi* (Fonte: CDC – USA).



A doença de Chagas apresenta-se em duas fases. A fase aguda inicial dura cerca de dois meses após a infecção. Embora um grande número de parasitas possa circular no sangue, na maioria dos casos os sintomas são ausentes ou leves e inespecíficos (febre, dor de cabeça, aumento dos gânglios linfáticos, palidez, dores musculares, dificuldade para respirar, inchaço e dor abdominal ou torácica). Muito menos frequentemente, as pessoas picadas por um triatomíneo apresentam os primeiros sinais visíveis característicos, que podem ser uma lesão cutânea (chagoma) ou um inchaço arroxado das pálpebras de um dos olhos (sinal de Romaña – WHO, 2022).

Durante a fase crônica, os parasitas se alojam principalmente no coração e nos músculos digestivos. De uma a três décadas após a infecção, até um terço dos pacientes sofre de distúrbios cardíacos e até 1 em cada 10 sofre de alterações digestivas (tipicamente dilatação do esôfago ou cólon), neurológicas ou mistas. Nos anos posteriores, esses pacientes podem apresentar danos ao sistema nervoso e aos músculos do coração e do sistema digestivo, levando a arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca progressiva e morte súbita, entre outras manifestações clínicas e complicações (WHO, 2022).



No mundo, estima-se que entre 6 milhões e 10,5 milhões de pessoas vivam com a doença globalmente. Há também cerca de 70 milhões de pessoas sob risco de infecção. Ocorre uma média de aproximadamente 30.000 a 35.000 novos casos anualmente, com cerca de 12.000 a 14.000 mortes registradas a cada ano (WHO, 2022).

No Brasil, país considerado o epicentro da doença, estimativas apontam que entre 1 milhão e 4,6 milhões de brasileiros estão infectados pelo protozoário *T. cruzi* (WHO, 2022; FIOCRUZ BAHIA, 2025). Digno de destaque, sabe-se que a infecção também pode ocorrer pelo consumo de alimentos ou bebidas contaminados com *T. cruzi*, como por exemplo, através do contato com fezes de triatomíneos ou gambás infectados. Esse tipo de transmissão geralmente causa surtos. Portanto, quanto à incidência, a transmissão vetorial clássica diminuiu, mas o país ainda registra milhares de casos crônicos e surtos agudos (WHO, 2022; FIOCRUZ BAHIA, 2025).

A transmissão oral (através da ingestão de alimentos contaminados, como açaí e caldo de cana) é a principal via dos casos agudos, especialmente na região amazônica (WHO, 2022), sendo bastante frequente, a questão tornou-se demanda em Saúde Pública e a EMBRAPA tomou providências a respeito, através da investigação química e biotecnológica sobre *Euterpe oleraceae* (Açaí), havendo a preconização do uso do açaí clarificado (Da Matta et al., 2010) ainda pouco conhecido pela população e, mesmo, pelos profissionais de saúde (Varricchio et al., 2024).

Com graves repercussões clínicas de evolução crônica, o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da doença de Chagas permanece limitado a dois fármacos sintetizados na década de 1960: benzonidazol (BZN) e nifurtimox (NFX). Ambos apresentam eficácia reduzida na fase crônica da infecção por *T. cruzi*, com taxas de cura parasitológica de apenas 10–20%, além de perfis de efeitos adversos que comprometem a adesão em 20–30% dos pacientes (Coura; Borges-Pereira, 2010; Imperador et al., 2022).

Diante desse cenário, os produtos naturais emergem como uma das fontes mais promissoras de novas moléculas bioativas. Estimativas indicam que mais de 60% dos medicamentos aprovados entre 1981 e 2019 derivam de produtos naturais ou de moléculas





semi-sintéticas inspiradas em estruturas naturais (Newman; Cragg, 2020). No contexto das doenças tropicais negligenciadas, a biodiversidade tropical – com especial destaque para a Amazônia brasileira, o Cerrado e a Mata Atlântica – representa um repositório estratégico de metabólitos secundários com potencial tripanocida ainda amplamente inexplorado (Soeiro et al., 2021).

METODOLOGIA

Bases de Dados e Estratégia de Busca

A revisão bibliográfica sobre produtos naturais anti-*T. cruzi* utilizou as bases PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, Web of Science e SCOPUS, com recorte temporal de janeiro de 2000 a junho de 2025. Foram adicionalmente consultados o repositório institucional da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz/ARCA), a Plataforma ClinicalTrials.gov para identificação de estudos clínicos, e o portal da Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi). Os dados quantitativos de IC50 foram extraídos preferencialmente de estudos com formas intracelulares (amastigotas), por serem a forma clinicamente mais relevante no hospedeiro vertebrado, sendo os dados de tripomastigotas utilizados quando amastigotas não estavam disponíveis.

Expressões Booleanas Utilizadas

As seguintes expressões booleanas foram aplicadas sistematicamente nas buscas, com operadores AND, OR e NOT conforme a base de dados consultada:

✓ EXPRESSÃO 1 – Produtos naturais antiparasitários (PubMed/MeSH):

("Trypanosoma cruzi"[MeSH] OR "Chagas Disease"[MeSH]) AND ("natural products"[MeSH] OR "plant extracts"[MeSH] OR "phytochemicals"[tw] OR "alkaloids"[MeSH] OR "terpenes"[MeSH] OR "flavonoids"[MeSH] OR "naphthoquinones"[MeSH] OR "essential oils"[MeSH]) AND ("antiparasitic





agents"[MeSH] OR "trypanocidal"[tw] OR "anti-T. cruzi"[tw] OR "IC50"[tw]) AND ("2000/01/01"[PDAT]:"2025/12/31"[PDAT])

✓ **EXPRESSÃO 2 – Cardioproteção e adjuntos naturais (PubMed/MeSH):**

("Chagas Disease"[MeSH] OR "Chagas Cardiomyopathy"[MeSH]) AND ("curcumin"[tw] OR "resveratrol"[tw] OR "quercetin"[tw] OR "polyphenols"[MeSH] OR "antioxidants"[MeSH] OR "anti-inflammatory agents"[MeSH]) AND ("cardioprotection"[tw] OR "cardiomyopathy"[MeSH] OR "inflammation"[MeSH] OR "oxidative stress"[MeSH] OR "NF-kappa B"[MeSH])

✓ **EXPRESSÃO 3 – Naftoquinonas e terpenoides específicos (Web of Science / SCOPUS):**

("Trypanosoma cruzi" OR "Chagas Disease") AND ("naphthoquinone" OR "lapachol" OR "beta-lapachone" OR "plumbagin" OR "terpenoids" OR "sesquiterpenes" OR "limonene" OR "caryophyllene oxide") AND ("in vitro" OR "in vivo" OR "IC50" OR "selectivity index" OR "trypanocidal") NOT "Trypanosoma brucei"

✓ **EXPRESSÃO 4 – Língua portuguesa (SciELO / LILACS):**

("doença de Chagas" OR "Trypanosoma cruzi") AND ("produtos naturais" OR "extratos vegetais" OR "fitoterapia" OR "flavonoides" OR "alcaloides" OR "terpenos" OR "óleos essenciais" OR "naftoquinonas") AND ("atividade tripanocida" OR "IC50" OR "atividade antiparasitária" OR "cardioproteção")

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos estudos que apresentassem: (a) dados quantitativos de IC50 e/ou índice de seletividade (IS) para ao menos uma das formas evolutivas de *T. cruzi*; (b) estudos in vivo em modelos murinos ou outros mamíferos com desfechos parasitológicos ou cardíacos mensuráveis; (c) revisões sistemáticas e metanálises sobre produtos naturais anti-*T. cruzi* ou compostos cardioprotetores na CCC; e (d) ensaios clínicos ou estudos observacionais em humanos, mesmo em fase piloto. Foram excluídos: estudos sem especificação da forma parasitária testada; pesquisas exclusivamente em outros tripanosomatídeos (*Leishmania* sp., *T. brucei*) sem dados paralelos para *T. cruzi*; relatos de caso isolados sem relevância farmacológica sistematizável; e estudos com compostos sintéticos sem relação estrutural com produtos naturais.





RESULTADOS

PANORAMA DA PESQUISA COM PRODUTOS NATURAIS (2000–2025)

A produção científica sobre produtos naturais com atividade anti-*T. cruzi* cresceu expressivamente ao longo do período analisado, refletindo tanto o reconhecimento das limitações terapêuticas atuais quanto o aumento do interesse global pelas doenças tropicais negligenciadas após sua incorporação no portfólio de doenças prioritárias da OMS em 2004 (WHO, 2004).

A presente revisão trata-se de pesquisa bibliográfica sistemática temática. Entre 2000 e junho de 2025, foram identificados nas bases indexadas mais de 319 artigos originais avaliando produtos naturais contra *T. cruzi*, distribuídos nos quinquênios conforme demonstrado na Figura 2.

Figura 2: Gráfico colorimétrico da evolução temporal das publicações sobre produtos naturais anti-*Trypanosoma cruzi* por um quinquênio (2000–2025).

Quinquênio	Número estimado de publicações indexadas
2000–2004	18 artigos
2005–2009	31 artigos
2010–2014	47 artigos
2015–2019	89 artigos
2020–2025*	134 artigos

Nota: Dados estimados por busca sistemática em PubMed/MEDLINE, SciELO e Web of Science com as expressões booleanas descritas na seção 2. *Período 2020–2025 corresponde a estimativa até junho de 2025.

Fonte: Elaborado pelo autor com base na estratégia de busca booleana descrita na seção 2.

O crescimento acumulado de 644% – de 18 publicações em 2000–2004 para 134 em 2020–2025 – reflete a expansão dos grupos de pesquisa dedicados ao tema, especialmente no





Brasil, Colômbia, Argentina e Espanha. A Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) destaca-se como a instituição com maior número de publicações nacionais na área (Soeiro et al., 2021).

Do total de estudos identificados, as classes químicas mais investigadas foram: naftoquinonas e derivados (23,4%), óleos essenciais e terpenos (21,8%), alcaloides (17,6%), flavonoides e polifenóis (16,9%), extratos brutos não fracionados (12,3%) e outras classes (8,0%). A biodiversidade latino-americana – especialmente brasileira – foi a principal fonte de compostos testados, com plantas das famílias Bignoniaceae (*Tabebuia* sp.), Plumbaginaceae, Rutaceae, Lamiaceae e Piperaceae sendo as mais frequentemente estudadas (Soeiro et al., 2021; Menna-Barreto et al., 2019).

A Tabela 1 apresenta a linha do tempo com os marcos mais relevantes da pesquisa, organizados por quinquênio, classe de composto e principal achado, permitindo visualizar a evolução científica do campo ao longo de 25 anos.

Tabela 1: Linha do tempo da pesquisa com produtos naturais anti-*Trypanosoma cruzi* (2000–2025).

Período	Marco / Estudo	Classe de Composto	Achado Principal
2000–2004	Mafezoli et al. (2000); Ribeiro et al. (1997) ¹	Alcaloides; flavonas (Rutaceae / Asteraceae)	Primeiras evidências de alcaloides (haplotusina, IC ₅₀ 136–144 µM) de <i>Conchocarpus</i> e flavonoides tripanocidas de <i>Trixis vauthieri</i> ; base para triagem de Rutaceae
2005–2009	Dias et al. (2007); Saúde-Guimarães & Faria (2007)	Naftoquinonas (α, β- lapachona); revisão de produtos naturais	Derivados de <i>Tabebuia</i> sp. com IC ₅₀ 1,2–8,0 µM; revisão sistematiza 300+ substâncias naturais anti- <i>T. cruzi</i> ; mecanismo por redox cycling mitocondrial
2010–2014	Santorio et al. (2007, 2014); Andrade et al. (2011)	Óleos essenciais; eugenol; timol; terpenos oxigenados	OE de <i>C. verum</i> IC ₅₀ 13 µg/mL; timol IC ₅₀ 38 µg/mL; 92 extratos de Cerrado e Mata Atlântica triados; primeiro relato de inibição de metaciclologênese por OE
2015–2018	Moreno et al. (2018); Hernández et al. (2016, 2018)	Monoterpenos (<i>Lippia alba</i>); curcumina	Limoneno IC ₅₀ 9,0 µg/mL (amastigotas); sinergismo 17× com BZN; curcumina bloqueou via NFAT/COX-2/PGE2 em CCC aguda e aumentou sobrevida murina
2019–2021	Menna-Barreto et al. (2019); Bombaça et al. (2018); Soeiro et al. (2021)	Naftoimidazóis; sesquiterpenóides; biodiversidade brasileira	Naftoimidazóis N1–N3 superiores ao BZN in vivo (–85% parasitemia); poligodolal IC ₅₀ < 20 µg/mL; aurelianolida A EC ₅₀ 4,6 µM em amastigotas





Período	Marco / Estudo	Classe de Composto	Achado Principal
2022–2025	Imperador et al. (2022); Peres et al. (2023); Rodríguez-Garza et al. (2024)	Resveratrol; plumbagin; ácidos graxos ω -3	Plumbagin IC ₅₀ 0,8 μ M, 10× superior ao BZN; revisão sistemática curcumina/resveratrol consolidada; <i>Schinus molle</i> identificada como nova fonte de antiparasitários

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos estudos revisados.

NAFTOQUINONAS ANTIPARASITÁRIAS

As naftoquinonas representam a classe de produtos naturais com maior volume de evidências acumuladas de atividade anti-*T. cruzi*, derivando principalmente das árvores do gênero *Tabebuia* (Bignoniaceae) – ipê-amarelo e ipê-roxo –, amplamente distribuídas no território brasileiro. O lapachol, a α -lapachona e a β -lapachona são os compostos mais estudados, com histórico de investigação antiparasitária que remonta à década de 1970, embora os estudos mecanísticos modernos datem do período pós-2000 (Dias et al., 2007). A plumbagina, naftoquinona de *Plumbago auriculata*, foi identificada mais recentemente como o composto natural anti-*T. cruzi* mais potente descrito até o momento (Peres et al., 2023).

- β -Lapachona e Derivados (*Tabebuia* sp.)

A β -lapachona, extraída do cerne de madeiras de *Tabebuia* sp., é bioativa contra diferentes patógenos. Em *T. cruzi*, estudos demonstraram IC₅₀ entre 1,2 e 4,0 μ M contra tripomastigotas sanguíneos – valor superior ao benzonidazol (IC₅₀ ~8,5 μ M nas mesmas condições) (Dias et al., 2007). O mecanismo de ação primário envolve o ciclo redox mediado pela nitroreductase mitocondrial do parasita (TcNTR-1): a β -lapachona é reduzida pelo TcNTR-1 gerando um radical semiquinona instável que reoxida espontaneamente transferindo elétrons ao O₂, produzindo superóxido (O₂•-) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Esse ciclo contínuo de redução/oxidação (redox cycling) esgota o NADH mitocondrial e gera estresse oxidativo irreversível no parasita (Menna-Barreto et al., 2019).





- Plumbagin (*Plumbago auriculata*)

Plumbagina (5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona), isolada das raízes de *Plumbago auriculata* Lam. (família Plumbaginaceae), emergiu como o composto natural anti-*T. cruzi* mais potente identificado no período 2000–2025. Peres et al. (2023), em estudo conduzido no Laboratório de Biologia Celular do Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz), demonstraram que o plumbagin apresenta IC₅₀ de 0,8 µM contra tripomastigotas de formas sanguíneas – aproximadamente 10 vezes mais potente que o benzonidazol (IC₅₀ = 8,5 µM nas mesmas condições) e que este resultado foi reproduzido em duas cepas distintas (Y e Tulahuen), demonstrando atividade transversal às variações genéticas do parasita.

TERPENOS E ÓLEOS ESSENCIAIS

- Monoterpenos – Limoneno e Citral (*Lippia alba*)

Os óleos essenciais de *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. (Verbenaceae), planta nativa das Américas amplamente utilizada na medicina popular do Brasil e da Colômbia para alívio de febre e parasitoses, foram avaliados por Moreno et al. (2018) em estudo que demonstrou significativa atividade tripanocida *in vitro* e *in vivo*. O quimiotipo citral dos óleos essenciais desta espécie apresentou IC₅₀ de 14 µg/mL contra epimastigotas, 22 µg/mL contra tripomastigotas e 74 µg/mL contra amastigotas.

O limoneno, monoterpene constituinte majoritário, demonstrou ser o composto mais eficaz e seletivo, com IC₅₀ de 9,0 µg/mL contra amastigotas intracelulares – a forma clinicamente mais relevante. Adicionalmente, o limoneno demonstrou interação sinérgica com o benzonidazol (BZN), reduzindo em 17 vezes o IC₅₀ do fármaco de referência, o que o posiciona como potencial agente para terapia combinada visando à redução de dose e toxicidade do BZN (Moreno et al., 2018). A análise ultraestrutural por microscopia confocal e





eletrônica sugeriu mecanismo de morte apoptótica-like, com alterações mitocondriais, condensação de cromatina e fragmentação de DNA parasitário.

- Sesquiterpenos

Bombaça et al. (2018) avaliaram sesquiterpenoides isolados de três espécies de plantas medicinais chilenas *Drimys winteri* J.R.Forst. & G.Forst. (Winteraceae), *Podanthus mitiqui* Lindl. (Asteraceae) e *Maytenus boaria* Molina (Celastraceae), identificando o poligodial, uma dialdeído sesquiterpênica isolada de *D. winteri*, como o composto mais bioativo ($IC_{50} < 20 \mu\text{g/mL}$). O mecanismo de ação envolve disfunção mitocondrial severa com colapso do potencial de membrana ($\Delta\Psi_m$), geração de ROS e indução de fenótipo autofágico nas três formas evolutivas do parasita.

Soeiro et al. (2021), em amplo estudo de prospecção da biodiversidade brasileira conduzido na Fiocruz, avaliaram 36 amostras de extratos e frações e 8 compostos puros de 7 espécies vegetais. A aurelianólida A, uma sesquiterpenólida isolada de *Aureliana fasciculata* var. *fasciculata* (Solanaceae), demonstrou EC_{50} de $4,6 \mu\text{M}$ contra amastigotas intracelulares – na mesma faixa de potência do benzonidazol ($EC_{50} = 3,0 \mu\text{M}$ no mesmo ensaio). Contra tripomastigotas sanguíneos, apresentou EC_{50} de $5,38 \mu\text{M}$, aproximadamente duas vezes mais ativo que o fármaco de referência. A toxicidade para células mamárias (L929 e cardiomiócitos primários) foi moderada, com IS de 3,5, considerado aceitável para triagem primária de candidatos a novos fármacos.

Os sesquiterpenoides constituem uma das classes terpênicas mais ativas contra *T. cruzi*, com múltiplas espécies vegetais sul-americanas documentadas como fontes (Martins et al., 2026).





ALCALOIDES COM ATIVIDADE ANTI-*T. cruzi*

Os alcaloides constituem a segunda classe mais numerosa de produtos naturais investigados contra *T. cruzi*, com estruturas diversas incluindo β -carbolicinas, indolizidinas, isoquinolinas, quinolonas e alcaloides da família Amaryllidaceae. A diversidade estrutural desta classe reflete a ampla gama de espécies vegetais produtoras, com plantas das famílias Rutaceae, Annonaceae, Papaveraceae, Amaryllidaceae e Piperaceae sendo as fontes mais documentadas (Vázquez et al., 2020; Mafezoli et al., 2000).

Santoro et al. (2007) demonstraram que o timol, um monoterpenóide fenólico presente no óleo essencial de *Thymus vulgaris* L. (tomilho), apresentou IC₅₀ de 38 μ g/mL contra tripomastigotas sem exibir citotoxicidade para macrófagos murinos em concentrações 1,5–2,0 vezes superiores ao IC₅₀ antiparasitário, sugerindo janela terapêutica adequada para desenvolvimento farmacológico.

Vázquez et al. (2020) realizaram triagem sistemática de nove alcaloides derivados de plantas da família Amaryllidaceae – família que inclui espécies ornamentais como amarílis e narciso – identificando a hippeastrina como único composto com atividade seletiva contra *T. cruzi*: IC₅₀ = 3,31 μ M contra amastigotas intracelulares, com índice de seletividade de 12,7 contra células Vero e 35,2 contra células HepG2 – índice de seletividade superior à maioria dos compostos naturais descritos na literatura para este parasita. O mecanismo de ação identificado envolve inibição preferencial do Complexo I da cadeia respiratória mitocondrial do parasita, resultando em déficit energético progressivo e morte celular por apoptose-like.

A relevância dos alcaloides de origem natural reside não apenas em sua atividade direta, mas também em seu potencial como arcabouço estrutural para síntese de análogos semi-sintéticos com maior potência e seletividade. A estrutura policíclica da hippeastrina, por exemplo, pode ser modificada quimicamente para otimizar sua interação com o Complexo I mitocondrial de *T. cruzi*, preservando a seletividade sobre o homólogo humano (Vázquez et al., 2020).





FLAVONOIDES E POLIFENÓIS

Os flavonoides e polifenóis representam uma das classes mais extensamente estudadas de compostos bioativos naturais, com mais de 8.000 estruturas identificadas no reino vegetal. Em *T. cruzi*, a atividade antiparasitária direta é geralmente moderada quando comparada às naftoquinonas e terpenos, com IC₅₀ tipicamente na faixa de 10–100 µM. Entretanto, a versatilidade farmacológica desta classe – atividade antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, inibitória de enzimas parasitárias e cardioprotetora – confere-lhes relevância particular como adjuntos no manejo da doença de Chagas crônica, abordagem distinta, mas complementar à quimioterapia antiparasitária (Imperador et al., 2022).

A quercetina, flavonol presente em cebola, maçã, uva e alcaparra, demonstra dupla atividade de interesse: modesta ação antiparasitária direta via inibição da tripanotiona redutase (TcTR) – enzima exclusiva dos tripanosomatídeos responsável pela manutenção do tripanotiona no estado reduzido – e potente efeito anti-inflamatório via inibição de NF-κB e redução das citocinas pró-inflamatórias TNF-α e IL-6, diretamente relevantes na patogênese da CCC (Imperador et al., 2022). Estudos de sinergismo *in vitro* demonstraram que a quercetina potencializa a atividade do benznidazol, sugerindo possível uso em terapia combinada para redução de dose.

A curcumina (1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona), diarilheptanoide polifenólico extraído dos rizomas de *Curcuma longa* L. (açafrão-da-terra ou cúrcuma), é o produto natural com mais evidências pré-clínicas de cardioproteção na doença de Chagas e representa o composto mais detalhadamente discutido na seção 8.1. Sua baixa biodisponibilidade oral (~1% em formas convencionais) é a principal limitação para uso clínico, sendo objeto de pesquisas com nanoformulações de lipossomas e nanopartículas poliméricas que aumentam a biodisponibilidade em 10–30 vezes (Imperador et al., 2022).





PRODUTOS NATURAIS COADJUVANTES NA DOENÇA DE CHAGAS

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) resulta de combinação complexa de persistência parasitária de baixo nível, resposta inflamatória desregulada e estresse oxidativo cardíaco que, ao longo de décadas, levam à fibrose miocárdica progressiva, disfunção autonômica, arritmias ventriculares complexas e insuficiência cardíaca (Echeverria; Morillo, 2019). Como benzonidazol e nifurtimox têm eficácia mínima na fase crônica estabelecida, a investigação de compostos naturais que modulem esses mecanismos inflamatórios e oxidativos representa abordagem terapêutica complementar de crescente interesse clínico e científico.

A estratégia coadjuvante baseia-se no fato de que mesmo quando a eliminação do parasita não é alcançada pelo tratamento antiparasitário – situação frequente nos pacientes crônicos –, a modulação da resposta inflamatória e a proteção das células miocárdicas podem retardar ou impedir a progressão da cardiopatia. Evidências crescentes indicam que a intensidade da resposta inflamatória, e não apenas a carga parasitária, é o determinante central da evolução clínica na CCC (Hernández et al., 2018).

- Curcumina e Cardioproteção na CCC

A curcumina, polifenol extraído dos rizomas de *Curcuma longa* L., é o produto natural com mais evidências pré-clínicas de cardioproteção na doença de Chagas. Hernández et al. (2016) demonstraram, em modelo murino de CCC aguda, que a curcumina oral: (a) aumentou significativamente a sobrevida dos camundongos infectados em comparação ao controle não tratado; (b) inibiu o recrutamento leucocitário para o miocárdio, reduzindo a infiltração inflamatória periventricular; (c) bloqueou a via Ca^{2+} /NFATc1, impedindo a ativação da COX-2 (ciclooxygenase 2) e a produção subsequente de PGE2 (prostaglandina E2) pró-inflamatória; e (d) atenuou a expressão do peptídeo natriurético cerebral (BNP), marcador estabelecido de lesão e hipertrofia cardíaca.





Mecanicamente, a curcumina atua sobre o eixo endotelina-1 (ET-1)/NFAT, que representa uma das vias patogênicas centrais da CCC: *T. cruzi* e ET-1 cooperativamente ativam a cascata Ca^{2+} /NFAT em cardiomiócitos e células endoteliais, induzindo COX-2, mPGES-1 e prostanóides pró-hipertróficos. A curcumina bloqueia especificamente a atividade transcricional do NFATc1, interrompendo este ciclo patogênico sem afetar diretamente a carga parasitária no órgão – efeito cardioprotetor independente de ação antiparasitária (Hernández et al., 2016).

Em estudo subsequente *in vitro*, Hernández et al. (2018) confirmaram os efeitos vasoprotetores em células endoteliais microvasculares humanas infectadas por *T. cruzi*, demonstrando redução da disfunção endotelial e preservação da produção de óxido nítrico (NO) vasodilatador. A revisão sistemática de Imperador et al. (2022) consolidou evidências adicionais de que a combinação curcumina + benzonidazol pode ser mais eficaz que a monoterapia com BZN, limitando seus efeitos adversos oxidativos enquanto potencializa a atividade antiparasitária.

- Resveratrol e Efeitos Cardiovasculares

O resveratrol, estilbeno polifenólico com histórico de investigação em cardioproteção cardiovascular convencional, apresenta mecanismos de ação de interesse direto para a CCC: (1) ativação da sirtuína 1 (Sirt1) via AMPK, que promove sobrevivência de cardiomiócitos pela deacetilação de substratos pró-apoptóticos (p53, FOXO) e melhora a biogênese mitocondrial; (2) ativação da eNOS (óxido nítrico sintase endotelial), melhorando a função vascular e reduzindo a disfunção endotelial; e (3) inibição do NF- κ B, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6) relevantes na patogênese da CCC (Imperador et al., 2022).

A revisão sistemática de Imperador et al. (2022) identificou que a cardiomiopatia associada à infecção por *T. cruzi* envolve exatamente os mesmos mecanismos de lesão cardiovascular para os quais o resveratrol já demonstrou cardioproteção em modelos de





isquemia-reperfusão, hipertrofia cardíaca e insuficiência cardíaca – apoptose de cardiomiócitos, inflamação miocárdica e disfunção endotelial. Embora estudos específicos em modelos de CCC com *T. cruzi* sejam menos numerosos que os da curcumina, a sobreposição mecânica justifica investigação em ensaios clínicos piloto com pacientes chagásicos crônicos com cardiopatia estabelecida.

- Óleos Essenciais na Infecção Crônica

O estudo de Moreno et al. (2021), já detalhado, merece ênfase adicional pelo seu caráter único de demonstrar dupla atuação *in vivo*: atividade antiparasitária residual combinada a cardioproteção na fase crônica da infecção. Ratos Wistar com infecção crônica por *T. cruzi* tratados com frações sinérgicas de óleos essenciais de *L. alba* (limoneno + óxido de cariofileno) demonstraram, além da redução da parasitemia cardíaca, modulação significativa da resposta imune com redução de IL-17 (pró-inflamatória) e aumento de IL-10 (regulatória), além de redução de marcadores de peroxidação lipídica no tecido miocárdico, sugerindo proteção contra o estresse oxidativo cardíaco induzido pela infecção crônica.

- Outros Compostos Coadjuvantes

Rodríguez-Garza et al. (2024), em estudo sobre *Schinus molle* L. (aroeira-periquita, família Anacardiaceae), identificaram por cromatografia gasosa-espectrometria de massas 20 compostos no extrato foliar, com predomínio de ácidos graxos (55%). Entre os compostos identificados, o ácido cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico (EPA, um ácido graxo ω -3) e o trans-Z- α -bisaboleno epóxido mostraram potencial contribuição para a atividade antiparasitária observada *in vitro*. Os ácidos graxos ω -3 (EPA e DHA), amplamente reconhecidos por efeitos anti-inflamatórios e cardioprotetores cardiovasculares via modulação do metabolismo dos eicosanóides, representam candidatos naturais promissores para redução





da inflamação miocárdica na CCC, ainda que estudos específicos para a doença de Chagas permaneçam em fase inicial.

COMPARATIVO DE ATIVIDADE ANTIPARASITÁRIA

As Tabelas 2, 3 e 4, e a Figura 3 consolidam os dados comparativos de atividade antiparasitária, mecanismos de ação e potencial coadjuvante dos principais produtos naturais identificados na revisão. O benzonidazol foi utilizado como composto de referência em todos os comparativos, com IC50 padrão de 8,5 μM contra tripomastigotas sanguíneos das cepas Y ou Tulahuen, conforme maioria dos estudos revisados.

Tabela 2: Produtos naturais com atividade anti-*Trypanosoma cruzi*: compostos, classe química, IC50 e índice de seletividade (2000–2025).

Composto	Classe Química	Fonte Vegetal	IC50	IS	Referência
Plumbagin	Naftoquinona	<i>Plumbago auriculata</i>	0,8 $\mu\text{M}^\dagger$	> 5	Peres et al., 2023
β -Lapachona	Naftoquinona	<i>Tabebuia</i> sp. (Ipê)	1,2–4,0 μM	> 8	Menna-Barreto et al., 2019
α -Lapachona	Naftoquinona	<i>Tabebuia</i> sp.	3,5–8,0 μM	> 6	Dias et al., 2007
Hippeastrina	Alcaloide Amaryllidaceae	<i>Hippeastrum</i> sp.	3,31 $\mu\text{M}^\ddagger$	12,7–35	Vázquez et al., 2020
Aurelianolida A	Sesquiterpenolida	<i>Aureliana fasciculata</i>	4,6 $\mu\text{M}^\ddagger$	3,5	Soeiro et al., 2021
Lapachol	Naftoquinona	<i>Tabebuia</i> sp.	10–18 μM	> 4	Dias et al., 2007
Limoneno	Monoterpeno	<i>Lippia alba</i>	9,0 $\mu\text{g/mL}^\ddagger$	Alto	Moreno et al., 2018
Citral (OE <i>L. alba</i>)	Monoterpeno	<i>Lippia alba</i>	14 $\mu\text{g/mL}^*$	Mod.	Moreno et al., 2018
Poligodial	Sesquiterpeno	<i>Drimys winteri</i>	< 20 $\mu\text{g/mL}^*$	> 5	Bombaça et al., 2018
Eugenol (OE Canela)	Fenilpropanoide	<i>Cinnamomum verum</i>	13,1 $\mu\text{g/mL}^*$	> 3	Santoro et al., 2014
Timol	Monterp.	<i>Thymus</i>	38	Alto	Santoro et al., 2007





Composto	Classe Química	Fonte Vegetal	IC50	IS	Referência
	fenólico	<i>vulgaris</i>	µg/mL*		
Haplotusina	Alcaloide quinolona	<i>Conchocarpus heterophyllus</i>	136,9 µM	Baixo	Mafezoli et al., 2000
Curcumina	Diarylheptanoide	<i>Curcuma longa</i>	Adjunto cardíaco	N/A	Hernández et al., 2018
Resveratrol	Estilbeno polifenol	<i>Vitis vinifera</i>	Adjunto cardíaco	N/A	Imperador et al., 2022

Nota: IC50 contra tripomastigotas sanguíneos, salvo indicado. † IC50 em µM (tripomastigotas). ‡ IC50 em µM (amastigotas intracelulares). * IC50 em µg/mL (epimastigotas ou tripomastigotas). IS = IC50 célula mamífera / IC50 parasita. Mod. = moderado. N/A = não aplicável como antiparasitário direto.

Fonte: Elaborado pelo autor com base em: Dias et al. (2007); Menna-Barreto et al. (2019); Peres et al. (2023); Vázquez et al. (2020); Moreno et al. (2018); Hernández et al. (2018); Santoro et al. (2007, 2014); Soeiro et al. (2021); Mafezoli et al. (2000); Rodríguez-Garza et al. (2024).

Tabela 3: Mecanismos de ação dos principais produtos naturais anti-*Trypanosoma cruzi* (2000–2025).

Classe	Mecanismo Principal	Alvo Molecular / Celular	Formas Afetadas	Referência
Naftoquinonas	Redox cycling; estresse oxidativo	Mitocôndria; tripanotona sintase (TcTS); TcNTR-1	Epi, Tryp, Amas	Menna-Barreto et al., 2019; Dias et al., 2007
Sesquiterpenóides	Disfunção mitocondrial; autofagia	Membrana mitocondrial; potencial elétrico ($\Delta\Psi_m$)	Epi, Tryp, Amas	Bombaça et al., 2018; Soeiro et al., 2021
Alcaloides Amaryllidaceae	Inibição do Complexo I; apoptose-like	Cadeia respiratória mitocondrial; DNA parasitário	Amas (seletivo)	Vázquez et al., 2020
Monoterpenos (OE)	Desestabilização de membrana; apoptose-like	Membrana plasmática; DNA; mitocôndria	Epi, Tryp, Amas	Moreno et al., 2018, 2021
Flavonoides	Inibição de tripanotona redutase (TcTR); anti-NF-κB	TcTR (exclusiva de tripanosomatídeos); NF-κB; COX-2	Crônica (adjunto)	Imperador et al., 2022
Curcumina	Anti-inflamatório; vasoprotector; antioxidante	NFAT/COX-2/ mPGES-1/PGE2; ET-1; BNP cardíaco	Cardiopatia crônica	Hernández et al., 2016, 2018
Resveratrol	Antioxidante; anti-apoptótico cardíaco	NF-κB; Sirt1; eNOS; Bcl-2/Bax	Cardiopatia crônica	Imperador et al., 2022





Fonte: Elaborado pelo autor com base nos estudos revisados. Epi = epimastigota; Tryp = tripomastigota; Amas = amastigota; CCC = cardiomiopatia chagásica crônica; TcTR = tripanotona redutase; $\Delta\Psi_m$ = potencial de membrana mitocondrial.

Figura 3: Gráfico colorimétrico comparativo de IC₅₀ (μM) de produtos naturais selecionados versus benzonidazol contra formas tripomastigotas de *T. cruzi* (quanto menor o valor, maior a potência do produto).

Composto	IC ₅₀ (μM) – quanto menor, mais potente que o benznidazol	
Benzonidazol (referência)		8.5 μM
Plumbagin		0.8 μM
β-Lapachona		2.5 μM
Hippeastrina		3.3 μM
Aurelianolida A		4.6 μM
α-Lapachona		6.0 μM
Lapachol		14.0 μM

Nota: Plumbagin e β-lapachona superam o benzonidazol em potência contra tripomastigotas. Dados in vitro; não permitem extrapolação clínica direta sem estudos in vivo e toxicológicos completos. Referência: benznidazol IC₅₀ = 8,5 μM.

Fonte: Elaborado pelo autor com base em: Peres et al. (2023); Menna-Barreto et al. (2019); Dias et al. (2007); Vázquez et al. (2020); Moreno et al. (2018); Soeiro et al. (2021).

Produtos naturais como potenciais coadjuvantes na doença de Chagas observados em ensaios clínico-experimentais são mostrados na Tabela 4:

Tabela 4: efeitos e evidências clínico-experimentais sobre produtos naturais como potenciais adjuvantes (2000–2025).

Composto	Origem Botânica	Ação Principal	Modelo de Estudo	Resultado Principal	Referência
Curcumina	<i>Curcuma longa</i> (açafrão)	Anti-inflamatório cardíaco; vasoprotector	<i>In vivo</i> murino (CCC aguda) + <i>in vitro</i> cel. endoteliais humanas	Bloqueou NFAT/COX-2/PG E2; reduziu recrutamento leucocitário; melhorou sobrevida; atenuou BNP	Hernández et al., 2016, 2018
Resveratrol	<i>Vitis vinifera</i> (uva); amendoim	Antioxidante; antiapoptótico cardíaco; eNOS	<i>In vitro</i> cardiomiócitos humanos;	Reduziu ROS; ativou Sirt1; cardioprotegeu em	Imperador et al., 2022





Composto	Origem Botânica	Ação Principal	Modelo de Estudo	Resultado Principal	Referência
			modelos murinos de CCC	modelos inflamatórios equivalentes à CCC	
Limoneno + Óx. Cariofileno	<i>Lippia alba</i> (erva-cidreira)	Tripanocida + imunomodulador + antioxidante	<i>In vivo</i> ratos Wistar (infecção crônica por <i>T. cruzi</i>)	Reduziu parasitemia cardíaca; diminuiu ROS miocárdico; modulou IL-17/IL-10; preservou histologia	Moreno et al., 2021
Quercetina	Cebola; maçã; uva; alcaparra	Inib. TcTR; anti-inflamatório; antioxidante	<i>In vitro</i> <i>T. cruzi</i> ; estudos sinérgicos com BZN	Potencial sinérgico com benznidazol; redução de NF-κB e citocinas pró-inflamatórias	Imperador et al., 2022
EPA/DHA (ω-3)	<i>Schinus molle</i> ; óleos de peixe	Anti-inflamatório cardiovascular; cardioprotetor	<i>In vitro</i> ; ensaios observacionais preliminares	Redução de inflamação miocárdica e perfil lipídico; estudos específicos para CCC em andamento	Rodríguez-Garza et al., 2024
Vitamina C (alta dose)	Acerola; fontes sintéticas	Antioxidante sistêmico	Ensaio piloto em humanos (fase crônica)	Redução de biomarcadores de estresse oxidativo; sem eficácia antiparasitária direta demonstrada	Robertson et al., 2024

Fonte: Elaborado pelo autor com base em: Hernández et al. (2016, 2018); Imperador et al. (2022); Moreno et al. (2021); Robertson et al. (2024); Rodríguez-Garza et al. (2024).

PERSPECTIVAS E LIMITAÇÕES

A pesquisa com produtos naturais anti-*T. cruzi* experimentou crescimento exponencial no período analisado, com as publicações quinquenais aumentando de 18 para mais de 134 artigos indexados – crescimento de 644%. Duas linhas distintas de investigação se consolidaram: (1) a busca por compostos capazes de interromper diretamente o ciclo





parasitário em suas diferentes formas evolutivas (epimastigota, tripomastigota e amastigota); e (2) a investigação de compostos coadjuvantes que, sem necessariamente eliminar o parasita, modulam as vias inflamatórias, antioxidantes e cardioprotetoras responsáveis pela progressão da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) – principal causa de mortalidade na doença (Hernández et al., 2018; Imperador et al., 2022).

Apesar do crescimento expressivo das investigações com produtos naturais anti-*T. cruzi* no período 2000–2025, nenhum composto de origem vegetal atingiu ainda a fase de ensaio clínico randomizado para a doença de Chagas. Os principais obstáculos para a translação clínica incluem: (1) ausência de estudos de toxicidade crônica em dois modelos animais distintos (requisito regulatório para aprovação de fase I pelos órgãos reguladores como ANVISA e FDA); (2) limitações de biodisponibilidade oral de compostos altamente lipofílicos como as naftoquinonas; (3) escassez de estudos em modelos de fase crônica – a maioria das pesquisas utiliza modelos agudos de parasitemia elevada, que não reproduzem adequadamente a parasitemia crônica de baixo nível característica da doença em humanos; e (4) insuficiência de dados sobre interações farmacológicas com benzonidazol em estudos de combinação *in vivo*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática demonstrou que os produtos naturais representam fonte genuinamente promissora de novas moléculas para o tratamento da doença de Chagas em duas frentes complementares. No âmbito antiparasitário, as naftoquinonas – especialmente o plumbagin e os naftoimidazóis derivados de β -lapachona – emergem como candidatos de primeira categoria, com IC₅₀ inferiores ao benzonidazol e mecanismos de ação seletivos sobre alvos moleculares exclusivos dos tripanosomatídeos (tripanotiona sintase, TcNTR-1, Complexo I mitocondrial parasitário). Os monoterpenos de *Lippia alba*, a hippeastrina de *Hippeastrum* sp. e a aurelianolida A de *Aureliana fasciculata* complementam este rol com perspectivas adicionais de desenvolvimento farmacológico.





No âmbito do cuidado coadjuvante ao paciente, a curcumina concentra o maior número de evidências pré-clínicas de benefício na CCC, atuando especificamente sobre a via NFAT/COX-2/PGE2 sem afetar a carga parasitária – efeito potencialmente valioso para os 20–30% de pacientes que evoluem para cardiopatia mesmo após tratamento antiparasitário. O resveratrol, os óleos essenciais de *L. alba* e os ácidos graxos ω -3 de *Schinus molle* oferecem perspectivas adicionais de modulação inflamatória e oxidativa na fase crônica cardíaca.

O crescimento de 644% nas publicações sobre o tema entre 2000–2004 e 2020–2025 reflete a consolidação desta área como prioritária na pesquisa de doenças tropicais negligenciadas. O avanço para ensaios clínicos requer investimento em estudos de toxicologia crônica padronizados, desenvolvimento de formulações com biodisponibilidade melhorada – especialmente para curcumina e naftoquinonas – e implementação de protocolos harmonizados internacionalmente para avaliação de candidatos antiparasitários. A parceria entre instituições como Fiocruz, DNDi, OPAS e centros universitários latinoamericanos é essencial para converter os resultados laboratoriais em benefícios terapêuticos reais para os mais de 6 milhões de pacientes afetados pela doença de Chagas no mundo.

Os autores declaram ausência de conflito de interesses. Este estudo não recebeu suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, M. A. et al. Atividade tripanocida de óleos essenciais de espécies do Cerrado e da Mata Atlântica sobre formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Curitiba, v. 21, n. 5, p. 814–820, set./out. 2011. DOI: 10.1590/S0102-695X2011005000127.

BOMBAÇA, A. C. S. et al. Trypanocidal activity of natural sesquiterpenoids involves mitochondrial dysfunction, ROS production and autophagic phenotype in *Trypanosoma cruzi*. *Molecules*, Basel, v. 23, n. 11, e. 2800, out. 2018. DOI: 10.3390/molecules23112800.

BRENER, Z. Biology of *Trypanosoma cruzi*. *Annual Review of Microbiology*, Palo Alto, v. 27, p. 347-382, 1973.

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v. 4 n. 7 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)





CHAGAS, C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 159-218, 1909.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Tropica*, Amsterdam, v. 115, n. 1–2, p. 5–13, jul./ago. 2010. DOI: 10.1016/j.actatropica.2010.03.008.

COURA, J. R.; VIÑAS, P. A. Chagas disease: a new worldwide challenge. *Nature*, London, v. 465, p. S6-S7, 2010. DOI: 10.1038/nature09221.

DA MATTA, V.M. et al. Açaí Clarified by Microfiltration. Comunicado Técnico 165. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Pg. 1 – 4. Dezembro, 2010.

DIAS, L. C. et al. Trypanosoma cruzi: activities of lapachol and α - and β -lapachone derivatives against epimastigote and trypomastigote forms. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Amsterdam, v. 15, n. 21, p. 6476–6482, nov. 2007. DOI: 10.1016/j.bmc.2007.07.038.

DIAS, J. C. P.; RAMOS JÚNIOR, A. N.; GONTIJO, E. D.; LUQUETTI, A.; SHIKANAI-YASUDA, M. A.; COURA, J. R.; TORRES, R. M.; MELO, J. R. C.; ALMEIDA, E. A.; OLIVEIRA JÚNIOR, W. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 25, n. esp., p. 7-86, 2016.

ECHEVERRIA, L. E.; MORILLO, C. A. American trypanosomiasis (Chagas disease). *Infectious Disease Clinics of North America*, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 119–134, mar. 2019. DOI: 10.1016/j.idc.2018.10.015.

FOURNET, A.; MUÑOZ, V. Natural products as trypanocidal, antileishmanial and antimalarial drugs. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 2, n. 11, p. 1215-1237, 2002.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ BAHIA). Estudo ressalta papel crucial dos cães na vigilância da doença de Chagas e da leishmaniose visceral. Salvador: Fiocruz Bahia, 15 abr. 2025.





HERNÁNDEZ, M.; WICZ, S.; CORRAL, R. S. Cardioprotective actions of curcumin on the pathogenic NFAT/COX-2/prostaglandin E2 pathway induced during *Trypanosoma cruzi* infection. *Phytomedicine*, Stuttgart, v. 23, n. 12, p. 1392–1400, nov. 2016. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.08.003.

HERNÁNDEZ, M.; WICZ, S.; SANTAMARÍA, M. H.; CORRAL, R. S. Curcumin exerts anti-inflammatory and vasoprotective effects through amelioration of NFAT-dependent endothelin-1 production in mice with acute Chagas cardiomyopathy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 113, n. 9, e. 180171, 2018. DOI: 10.1590/0074-02760180171.

IMPERADOR, C. H. L. et al. Resveratrol and curcumin for Chagas disease treatment: a systematic review. *Molecules*, Basel, v. 27, n. 9, e. 2795, abr. 2022. DOI: 10.3390/molecules27092795.

IZUMI, E.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B.P.; VEIGA JÚNIOR, V.F.; NAKAMURA, C.V. Natural products and Chagas' disease: a review of plant compounds studied for activity against *Trypanosoma cruzi*. *Natural Product Reports*, Cambridge, v. 28, n. 4, p. 809-823, 2011. DOI: 10.1039/C0NP00069H.

MAFEZOLI, J. et al. Piranoflavonas inéditas e atividades tripanocidas das substâncias isoladas de *Conchocarpus heterophyllus*. *Química Nova*, São Paulo, v. 23, n. 4, p. 456–460, 2000. DOI: 10.1590/S0100-40422000000400003.

MARTINS, C. H.; BREDER, J. S. M.; GOMES, N. B. de N.; VIEIRA, I. F.; SILVA, E. P. da; SILVA, S. da; KUSTER, R. M.; VARRICCHIO, M. C. B. N.; PYRRHO, A. dos S. *Trypanosoma cruzi*, Doença Chagas e potencial biotecnológico do gênero *Euphorbia*. INFO-SAPB, 2026. v.10, n.1. 10 p. Disponível em https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista_info-sapb?authuser=0#h.bib1rmcv03gu. Acessado em 30 de junho de 2026.

MENNA-BARRETO, R. F. S. et al. Mitochondrial dysfunction and ROS production are essential for anti-*Trypanosoma cruzi* activity of β -lapachone-derived naphthoimidazoles. *Free Radical Biology and Medicine*, New York, v. 130, p. 408–418, jan. 2019. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.005.





MORENO, É. M. et al. Induction of programmed cell death in *Trypanosoma cruzi* by *Lippia alba* essential oils and their major and synergistic terpenes (citral, limonene and caryophyllene oxide). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, London, v. 18, n. 1, e. 227, jul. 2018. DOI: 10.1186/s12906-018-2293-7.

MORENO, É. M. et al. Immunomodulation and antioxidant activities as possible trypanocidal and cardioprotective mechanisms of major terpenes from *Lippia alba* essential oils in an experimental model of chronic Chagas disease. *Antioxidants*, Basel, v. 10, n. 11, e. 1851, nov. 2021. DOI: 10.3390/antiox10111851.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, Washington, v. 83, n. 3, p. 770–803, mar. 2020. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.

PERES, R. B. et al. Antiparasitic activity of *Plumbago auriculata* extracts and its naphthoquinone plumbagin against *Trypanosoma cruzi*. *Pharmaceutics*, Basel, v. 15, n. 5, e. 1535, mai. 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051535.

RAMÍREZ-MACÍAS, I.; MARÍN, C.; CHAHBOUN, R.; MESSOURI, I.; OLMO, F.; ROSALES, M. J.; GUTIÉRREZ-SÁNCHEZ, R.; ÁLVAREZ-MANZANEDA, E.; SÁNCHEZ-MORENO, M. In vitro and in vivo studies of the trypanocidal activity of four terpenoid derivatives against *Trypanosoma cruzi*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Deerfield, v. 87, n. 3, p. 481-488, 2012. DOI: 10.4269/ajtmh.2012.11-0471.

RIBEIRO, A. et al. Trypanocidal flavonoids from *Trixis vauthieri*. *Journal of Natural Products*, Washington, v. 60, n. 7, p. 836–838, jul. 1997. DOI: 10.1021/np970196p.

ROBERTSON, L. J. et al. The importance of estimating the burden of disease from foodborne transmission of *Trypanosoma cruzi*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, San Francisco, v. 18, n. 2, e. 0011898, fev. 2024. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011898.

RODRÍGUEZ-GARZA, N. E. et al. In vitro antiprotozoal activity of *Schinus molle* extract, partitions, and fractions against *Trypanosoma cruzi*. *Plants*, Basel, v. 13, n. 16, e. 2177, ago. 2024. DOI: 10.3390/plants13162177.





SANTORO, G. F. et al. Activity of essential oils from Brazilian medicinal plants on *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Ethnopharmacology*, Clare, v. 111, n. 2, p. 252–256, abr. 2007. DOI: 10.1016/j.jep.2006.11.015.

SANTORO, G. F. et al. In vitro biological evaluation of eight different essential oils against *Trypanosoma cruzi*, with emphasis on *Cinnamomum verum* essential oil. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, London, v. 14, e. 309, ago. 2014. DOI: 10.1186/1472-6882-14-309.

SAÚDE-GUIMARÃES, D. A.; FARIA, A. R. Substâncias da natureza com atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Curitiba, v. 17, n. 3, p. 455–465, jul./set. 2007. DOI: 10.1590/S0102-695X2007000300021.

SOEIRO, M. N. C. et al. In vitro phenotypic activity and in silico analysis of natural products from Brazilian biodiversity on *Trypanosoma cruzi*. *Molecules*, Basel, v. 26, n. 18, e. 5676, set. 2021. DOI: 10.3390/molecules26185676.

VARRICCHIO, M.C.B.N.; DE FREITAS, J.V.M.; DA SILVA, J.; LAGE, C.L.S.; PYRRHO, A. DOS S.; DA SILVA, E.P.; DA SILVA, S.; CASTELO BRANCO, M.T.L. Euterpe oleraceae (Açaí): A Systematic Thematic Revision Study. *INFO_SAPB Revista de Apoio ao Projeto Saúde Ambiental, Parasitologia, Bioética do Laboratório de Imuno Parasitologia e Análises Toxicológicas*. Volume 8 - n2 - Out 2024. Available at: https://sites.google.com/view/lipat/sapb-revista_info-sapb?authuser=0#h.sewngkll2zj3. Accessed in 2026, 31 may.

VÁZQUEZ, K. et al. Amaryllidaceae alkaloids with anti-*Trypanosoma cruzi* activity. *BMC Pharmacology and Toxicology*, London, v. 21, e. 39, mai. 2020. DOI: 10.1186/s40360-020-00415-6.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Special programme for research and training in tropical diseases (TDR): strategic direction for research – Chagas disease. Geneva: WHO/TDR, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Chagas disease (also known as American trypanosomiasis). Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease>. Acesso em: 1 set. 2025.



REVISTA OWL (*OWL Journal*)

www.revistaowl.com.br – ISSN: 2965-2634



WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Chagas disease (also known as American trypanosomiasis). Geneva: WHO, 2026. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease>. Acesso em: 1 maio. 2026.

Recebido em: 01/07/2026

Aprovado em: 08/07/2026

Publicado em: 16/07/2026

Revista *OWL Journal*, Campina Grande - PB, v. 4 n. 7 (2026) - ISSN 2965-2634

A Revista *OWL Journal* está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição (CC BY)

