

Para Onde Vamos com os Produtos Naturais? Explorando o Verdadeiro Potencial de Novos Medicamentos Derivados de Plantas no Campo Cardiovascular

Where are We Going with Natural Products? Exploring the True Potential of New Plant-Based Drugs in the Cardiovascular Field

Artur Santos-Miranda¹ 

Universidade Federal de Minas Gerais,¹ Belo Horizonte, MG – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: A (-)-Carvona Modula a Sinalização de Cálcio Intracelular com Ação Antiarrítmica em Corações de Ratos

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte em todo o mundo. Na população brasileira, estima-se que aproximadamente 41,6% das mulheres e 63,5% dos homens tenham risco médio a alto de desenvolver doenças cardiovasculares nos próximos 10 anos.¹ As arritmias cardíacas são manifestações comuns das doenças cardiovasculares e configuram importante causa de morbidade e mortalidade entre as cardiopatias. Após a classificação de Vaughan-Williams dos medicamentos antiarrítmicos com base em suas ações farmacológicas, várias novas terapias e drogas foram propostas, visando alcançar uma alta eficácia com o mínimo de efeitos adversos. No entanto, os tratamentos com drogas antiarrítmicas e outros agentes usados para tratar doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, são frequentemente propensos a respostas adversas pró-arrítmicas.^{2,3} Além disso, complicações cardíacas, como arritmias, também são observadas no tratamento de outras patologias, como o câncer, e também durante o uso de antidepressivos.^{4,5}

Os medicamentos derivados de plantas são há muito tempo utilizados na medicina tradicional/alternativa para os mais diversos fins. Seus usos se correlacionam com vários fatores, incluindo tradição familiar, idade, sexo, educação, status socioeconômico e o fracasso das terapias convencionais.⁶ Entre os medicamentos à base de plantas, diferentes tipos de terpenos têm sido explorados como fragrâncias/repelentes, mas também de acordo com seu potencial médico no tratamento de doenças parasitárias, infecções bacterianas, cicatrização de feridas e como agentes antioxidantes e anti-inflamatórios.⁷ Além disso, as propriedades antiarrítmicas de alguns terpenos foram abordadas usando modelos *in vitro* e experimentais^{8,9} enquanto outros terpenos podem realmente ter atividade pró-arrítmica.¹⁰

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares/fisiopatologia; Antiarrítmicos; Fatores de Risco; Cardiotoxicidade; Plantas Medicinais; Técnicas de Patch-Clamp; Terpeno; Carvone

Correspondência: Artur Santos-Miranda •

Universidade Federal de Minas Gerais – Av. Presidente Antônio Carlos, 6627. CEP 31270-901, Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: santosmiranda.edu@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20220430>

Nesta edição dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, as propriedades antiarrítmicas do monoterpene (-)-Carvona foram exploradas *in vitro* e *ex vivo* usando diversas preparações que vão desde ensaios celulares até o órgão isolado.¹¹ A (-)-Carvona evocou um efeito inotrópico negativo nos átrios de forma dependente da concentração e reduziu a contratilidade de corações isolados após exposição aguda ao terpeno. O perfil do eletrocardiograma (ECG) de corações isolados expostos a essa droga foi marcado, com diminuição da frequência cardíaca, aumento do intervalo PR e QTc. Em preparações de cardiomiócitos isolados, a (-)-Carvona levou a uma diminuição da corrente de cálcio do tipo L, do transiente de cálcio intracelular e contração celular, o que se alinha bem com os achados no coração e nos átrios isolados. Além de seus achados, a (-)-Carvona reduziu a gravidade das arritmias em um modelo experimental de corações isolados expostos a um meio com alto teor de Ca²⁺. Os autores concluíram que a (-)-Carvona tem uma atividade antiarrítmica promissora ao diminuir a entrada de Ca²⁺ através dos canais de Ca²⁺ tipo L.

Apesar dos dados bem apresentados e experimentos devidamente realizados com conclusões bem fundamentadas, algumas questões devem ser analisadas em relação ao trabalho publicado. Em primeiro lugar, é importante destacar que, embora vários terpenos exibam ações cardiovasculares, incluindo propriedades antiarrítmicas, há muito pouca ou nenhuma evidência pré-clínica bem delineada de seu potencial para se traduzir na prática médica. Pode-se então argumentar se vale a pena estudar os terpenos para esse fim. Para adicionar mais dúvidas a este assunto, a maioria desses terpenos tem baixa potência farmacológica quando comparados a outros antiarrítmicos classe IV usados clinicamente como fenilalquilaminas,¹² como o Verapamil. Mesmo quando as propriedades farmacológicas dos terpenos ocorrem na ordem de micromolar (cerca de 0,3 mM para a corrente de Ca²⁺, de acordo com os achados dos autores para (-)-Carvona), muitos terpenos têm múltiplos alvos que podem levar a vários efeitos colaterais indesejáveis. Os autores sugerem que o QTc prolongado pode ser devido à possíveis efeitos da Carvona em outros canais iônicos. De fato, outras evidências suportam a capacidade da (-)-Carvona em modular outros canais, como canais de potencial receptor transitório (TRP).¹³

Com todas essas questões levantadas, qual é o verdadeiro potencial da (-)-Carvona e outros terpenos para o campo cardiovascular? Do meu ponto de vista, agora é a hora

de explorar exatamente essas características de múltiplos alvos e potência relativamente baixa de (-)-Carvona e outros novos medicamentos à base de plantas com o objetivo de otimizar condições cardiovasculares específicas. A (-)-Carvona demonstrou experimentalmente ter efeitos antiparasitários, anticonvulsivantes, antidiabéticos, anti-inflamatórios, anticancerígenos e imunomoduladores, entre outros.¹⁴ Recentemente, a (-)-Carvona também demonstrou atenuar a toxicidade da doxorubicina enquanto potencializa seus efeitos antitumorais.¹⁵ Portanto, a triagem das propriedades biológicas dos terpenos tem um vasto potencial para criar novas e otimizadas terapias para doenças cardiovasculares, especialmente em combinação com drogas já estabelecidas.

Para abordar essas questões de forma mais abrangente, estudos futuros devem se concentrar no uso de (-)-Carvona e outros terpenos em modelos específicos de doenças cardiovasculares, explorando suas propriedades biológicas atualmente investigadas. Além disso, ainda faltam na literatura informações sobre a farmacocinética e farmacodinâmica de muitos desses compostos e sua toxicidade após exposição aguda e prolongada. Em geral, a (-)-Carvona e outros terpenos têm potencial para serem traduzidos para a prática clínica, seja como droga antiarrítmica ou devido a outras de suas muitas ações biológicas; no entanto, estudos futuros são necessários, abrangendo condições cardiovasculares mais específicas e comparando as terapias atualmente utilizadas com essas novas abordagens usando (-)-Carvona e outros medicamentos derivados de plantas.

Referências

1. Malta DC, Pinheiro PC, Teixeira RA, Machado IE, Santos FM Dos, Ribeiro ALP. Cardiovascular Risk Estimates in Ten Years in the Brazilian Population, a Population-Based Study. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):423–31. doi: 10.36660/abc.20190861
2. Ross DL, Cooper MJ, Koo CC, Skinner MP, Davis LM, Richards DA, et al. Proarrhythmic effects of antiarrhythmic drugs. *Med J Aust.* 1990;153(1):37–47. doi: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb125462.x.
3. Masarone D, Limongelli G, Rubino M, Valente F, Vastarella R, Ammendola E, et al. Management of Arrhythmias in Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2018;4(1)3. doi: 10.3390/jcdd4010003.
4. Narayan V, Ky B. Common Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Epidemiology, Risk Prediction, and Prevention. *Annu Rev Med.* 2018;69:97–111. doi: 10.3390/jcdd4010003.
5. Yekehtaz H, Farokhnia M, Akhondzadeh S. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Heart Cent.* 2013;8(4):169–76. PMID: 26005484 PMID: 26005484
6. Welz AN, Emberger-Klein A, Menrad K. Why people use herbal medicine: insights from a focus-group study in Germany. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):92. doi: 10.1186/s12906-018-2160-6.
7. Cox-Georgian D, Ramadoss N, Dona C, Basu C. Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes. *Medicinal Plants: From Farm to Pharmacy.* Medicinal Plants. 2019. p. 333–59. doi: 10.1007/978-3-030-31269-5_15
8. Araújo do Nascimento G, de Souza DS, Lima BS, de Vasconcelos CML, de Souza Araújo AA, Durço AO, et al. Bradycardic and antiarrhythmic effects of the D-limonene in rats. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(5):925–32. doi: 10.5935/abc.20190173.
9. de Menezes-Filho JER, de Souza DS, Santos-Miranda A, Cabral VM, Santos JNA, Cruz JDS, et al. Nerol Attenuates Ouabain-Induced Arrhythmias. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019: 5935921. . doi: . 10.1155/2019/5935921.
10. Gondim ANS, Lara A, Santos-Miranda A, Roman-Campos D, Lauton-Santos S, Menezes-Filho JER, et al. (-)-Terpinen-4-ol changes intracellular Ca(2+) handling and induces pacing disturbance in rat hearts. *Eur J Pharmacol.* 2017;807:56–63. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.04.022
11. Silva GBA, Souza DS, Menezes-Filho JER, Silva-Neto JA, Cruz JS, Roman-Campos DR, et al. A (-)-Carvona Modula a Sinalização de Cálcio Intracelular com Ação Antiarrítmica em Corações de Ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(2):294-304.
12. Kuryshv YA, Brown AM, Duzic E, Kirsch GE. Evaluating state dependence and subtype selectivity of calcium channel modulators in automated electrophysiology assays. *Assay Drug Dev Technol.* 2014;12(2):110–9. doi: 10.1089/adt.2013.552
13. Kang Q, Jiang CY, Fujita T, Kumamoto E. Spontaneous L-glutamate release enhancement in rat substantia gelatinosa neurons by (-)-carvone and (+)-carvone which activate different types of TRP channel. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;459(3):498–503. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.135.
14. Bouyahya A, Mechchate H, Benali T, Ghchime R, Charfi S, Balahbib A, et al. Health benefits and pharmacological properties of carvone. *Biomolecules.* 2021;11(12):1–26. doi: 10.3390/biom11121803.
15. Abbas MM, Kandil Yi, Abbas MA. R(-)-carvone Attenuated Doxorubicin Induced Cardiotoxicity In Vivo and Potentiated Its Anticancer Toxicity In Vitro. *Balkan Med J.* 2020;37(2):98–103. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.7.117.

