

## D-Limoneno: Uma Molécula Promissora com Potencial Bradicárdico e Antiarrítmico

*D-Limonene: A Promising Molecule with Bradycardic and Antiarrhythmic Potential*

Quiara Lovatti Alves<sup>1</sup>  e Darizy Flávia Silva<sup>1</sup> 

Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Cardiovascular - Instituto de Ciências da Saúde - Universidade Federal da Bahia,<sup>1</sup> Salvador, BA – Brasil  
Minieditorial referente ao artigo: Efeitos Bradicárdicos e Antiarrítmicos do D-Limoneno em Ratos

Sem dúvida, as doenças cardiovasculares (DCV) são e continuarão a ser um dos principais problemas de saúde da sociedade moderna.<sup>1</sup> Uma fração significativa das mortes relacionadas a doenças cardiovasculares é uma consequência direta ou indireta das arritmias cardíacas.<sup>2</sup> As arritmias cardíacas são condições anormais que se referem a qualquer alteração na sequência normal dos impulsos elétricos cardíacos, que podem ser classificadas de acordo com a frequência, o mecanismo, a duração, bem como o local de origem, resultando em bombeamento ineficiente.<sup>3</sup> Mais especificamente, as arritmias cardíacas indicam alterações na taxa ou regularidade do ritmo cardíaco, além de alterações na sequência de condução dos impulsos elétricos fisiológicos, desde sua origem no nó sinoatrial, até seu final, no sistema His-Purkinje e nos ventrículos.<sup>4</sup> Os mecanismos estruturais que resultam nas arritmias cardíacas,<sup>5</sup> bem como as limitações na segurança e eficácia das drogas antiarrítmicas “clássicas”,<sup>6</sup> fazem com que essa doença seja de difícil tratamento.

O uso de plantas medicinais para o tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das formas mais antigas de prática medicinal humana.<sup>7</sup> Os produtos naturais à base de plantas medicinais se revelaram uma fonte abundante de compostos biologicamente ativos, muitos dos quais têm sido a base para o desenvolvimento de novos produtos químicos pela indústria farmacêutica.<sup>8</sup> Os óleos essenciais, extraídos de plantas aromáticas, são produtos naturais que apresentam uma variedade de ações biológicas, dentre as quais propriedades cardiovasculares.<sup>9</sup> Os monoterpenos são as moléculas mais representativas, que constituem 90% dos óleos essenciais,<sup>10</sup> e também produzem efeitos relevantes em parâmetros cardiovasculares mensuráveis, incluindo a promoção de vasorrelaxamento e hipotensão em ratos anestesiados e não anestesiados.<sup>11,12</sup> Adicionalmente, os monoterpenos podem atenuar o desenvolvimento de hipertensão em ratos espontaneamente hipertensos por meio da diminuição da hipertrofia cardíaca.<sup>13</sup> Desse modo, fica evidente que os monoterpenos são moléculas que poderiam continuar a ser desenvolvidas para a prevenção e/ou tratamento de doenças

cardiovasculares. Um estudo desenvolvido por nosso grupo de pesquisa demonstrou que o monoterpeno carvacrol tem efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos em ratos,<sup>12</sup> ao passo que a pulegona e o geraniol têm um efeito inotrópico negativo em mamíferos.<sup>13,14</sup>

Nascimento et al.,<sup>15</sup> neste fascículo dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, conduziram um estudo experimental para avaliar os efeitos cardiovasculares e a potencial resposta antiarrítmica produzidos pelo monoterpeno D-limoneno (DL) em ratos. O estudo demonstrou que o DL produziu bradicardia intensa e persistente associada à hipotensão no coração dos ratos, corroborando os resultados observados em corações isolados (*in vitro*), nos quais o DL produziu bradicardia e reduziu a pressão no ventrículo esquerdo. Além disso, os autores também observaram atividade antiarrítmica utilizando abordagens *in vivo*.

O estudo é claro e apresenta evidências da atividade antiarrítmica do DL. Entretanto, o mecanismo de ação envolvido nas respostas do DL não foi estudado e ele é de suma importância para identificar quaisquer diferenças potenciais com aquelas drogas atualmente utilizadas no tratamento antiarrítmico. Além disso, talvez a utilização de um modelo animal de arritmia para avaliar os efeitos causados pelo tratamento subcrônico com DL pudessem fornecer mais informações acerca do potencial antiarrítmico desse monoterpenoide. Clauss et al.,<sup>16</sup> em uma excelente revisão, descreveram as várias espécies utilizadas atualmente na pesquisa sobre arritmia, incluindo animais de pequeno e grande porte.

Outra questão pendente que esse estudo levantou foi em relação à provável ação do DL sobre os canais de Ca<sup>2+</sup>. Os autores sugeriram que o efeito antiarrítmico produzido pelo DL pode envolver a inibição dos canais de cálcio. Experimentos demonstrando os efeitos do limoneno nas arritmias induzidas pelo ativador dos canais de cálcio Bayk8644 não são suficientes, uma vez que qualquer substância que aja sobre diferentes canais de íon são relevantes para o potencial desencadeamento da ação cardíaca, o que poderia reduzir as arritmias induzidas por Bay K, e não necessariamente uma consequência do bloqueador do canal de Ca<sup>2+</sup>. Assim sendo, outros estudos são necessários para esclarecer o mecanismo exato através do qual o DL promove seus efeitos antiarrítmicos.

### Palavras-chave

Arritmias Cardíacas; Bradicardia; Monoterpeno; D-Limoneno; Monoterpenos; Plantas Medicinais.

Correspondência: Darizy Flávia Silva •

Departamento de Biorregulação - Universidade Federal da Bahia - Av. Reitor Miguel Calmon, s/n. CEP 40110-902, Vale do Canela, Salvador, BA – Brasil  
E-mail: darizy@gmail.com

DOI: 10.5935/abc.20190233

### Agradecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

### Referências

1. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Geneva: World Health Organization; 2013.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2893–962.
3. Bhaumik A, Kumar PS, Saha S, Aishwarya MNL. a Review on Cardiac Arrhythmia and Cardiac Ablation: Invasive Techniques and Future Perspective. *World J Pharm Med Res*. 2016;2(5):105–11.
4. Perna F, Leo M. Epidemiology, Classification and Description of Cardiac Arrhythmias. In: *Sports Cardiology* [Internet]. Milano: Springer Milan; 2012. p. 155–77.
5. Dobrev D, Wehrens XHT. Mouse models of cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2018;123(3):332–4.
6. Dan G, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, et al. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace*. 2018;20(5):731–2.
7. Veiga VF, Pinto AC, Maciel MAM. Medicinal plants: Safe cure? *Quim Nova*. 2005;28(3):519–28.
8. Hotwani K, Baliga S, Sharma K. Phytochemistry: Use of medicinal plants. *J Complement Integr Med*. 2014;11(4):233–51.
9. Silva DF, Araújo IGA, Albuquerque JGF, Porto DL, Dias KLG, Cavalcante KVM, et al. Rotundifolone-induced relaxation is mediated by BK Ca channel activation and Ca v channel inactivation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011;109(6):465–75.
10. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils - A review. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(2):446–75.
11. Aydin Y, Kutlay Ö, Ari S, Duman S, Uzuner K, Aydin S. Hypotensive effects of carvacrol on the blood pressure of normotensive rats. *Planta Med*. 2007;73(13):1365–71.
12. Dantas BPV, Alves QL, de Assis KS, Ribeiro TP, de Almeida MM, de Vasconcelos AP, et al. Participation of the TRP channel in the cardiovascular effects induced by carvacrol in normotensive rat. *Vascul Pharmacol*. 2015;67-69:48-58.
13. de Menezes-Filho JER, Gondim ANS, Cruz JS, de Souza AA, dos Santos JNA, Conde-Garcia EA, et al. Geraniol Blocks Calcium and Potassium Channels in the Mammalian Myocardium: Useful Effects to Treat Arrhythmias. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(6):534–44.
14. De Cerqueira SVS, Gondim ANS, Roman-Campos D, Cruz JS, Passos AGDS, Lauton-Santos S, et al. R(+)-pulegone impairs Ca<sup>2+</sup> homeostasis and causes negative inotropism in mammalian myocardium. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2011;672(1–3):135–42.
15. Nascimento D, Souza DS, Lima BS, Vasconcelos CL, Araujo A, Durço A, et al. Efeitos bradicárdicos e antiarrítmicos do D-Limoneno em ratos. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 113(5):925-932.
16. Clauss S, Bleyer C, Schuttler D, Tomsits P, Renner S, Klymiuk N, et al. Animals models of arrhythmia: Classic electrophysiology to genetically modified large animals. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(8):457-75.

