

Artigo de Revisão

Efeitos cardiovasculares de linalol livre ou complexado à β -ciclodextrina: um foco para ação anti-hipertensiva*Cardiovascular effects of free or complexed linalool to β -cyclodextrin: a focus for antihypertensive action*

Daniele Santana de Brito¹, Raiana dos Anjos Moraes², Rafael Leonne Cruz de Jesus³, Fênix Alexandra de Araujo⁴, Liliane Barreto da Silva⁵, Gabriela Brandão de Carvalho Lima⁶, Samuel Barbosa Camargo⁷, Isnar Lima Pereira da Silva⁸, Darizy Flávia Silva⁹

Brito DS, Moraes RA, Jesus RLC, Araújo FA, Silva LB, Lima GBC, Camargo SB, Silva ILP, Silva DF. Efeitos cardiovasculares de linalol livre ou complexado à β -ciclodextrina: um foco para ação anti-hipertensiva / *Cardiovascular effects of free or complexed linalool to β -cyclodextrin: a focus for antihypertensive action*. Rev Med (São Paulo). 2023 nov.-dez.;102(6):e-203574

RESUMO: Introdução: O monoterpeno linalol (LIN) apresenta várias atividades farmacológicas, inclusive como anti-hipertensivo, porém, apresenta problemas de solubilidade devido ao seu caráter lipofílico. Dessa forma, estratégias de estabilização e melhoria de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos vem sendo estudadas, como a formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas (CDs). **Objetivo:** O objetivo desta revisão é reunir informações sobre os efeitos cardiovasculares do LIN e avaliar a possibilidade do uso de CDs para melhorar as propriedades biológicas do LIN. **Metodologia:** Esta revisão de literatura abrangeu artigos no período entre 1998 e 2022, coletadas nas bases de dados PUBMED, SciELO, LILACS e MEDLINE. **Resultados:** Em ratos normotensos, o LIN induziu hipotensão associada à taquicardia, enquanto em ratos hipertensos, reduziu a pressão arterial sem alterar a frequência cardíaca. O LIN tem ação direta sobre a vasculatura promovendo relaxamento vascular e melhora da função cardíaca. Interessantemente, a complexação de LIN com β -CDs melhorou a atividade anti-hipertensiva do monoterpeno. **Conclusão:** Foi evidenciado nesta revisão o potencial farmacológico do LIN como agente hipotensor, relaxante vascular e anti-hipertensivo. Além disso, há evidências que é possível melhorar o efeito anti-hipertensivo do LIN com a utilização de sistemas de inclusão com CDs, porém, estudos adicionais sobre este tema deverão ser realizados.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças Cardiovasculares; Hipertensão arterial; Linalol; Ciclodextrina; Beta-Ciclodextrinas.

ABSTRACT: Introduction: The monoterpeno linalool (LIN) has several pharmacological activities, including as an antihypertensive, but it has solubility problems due to its lipophilic character. Thus, stabilization strategies and improvement of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters have been studied, such as the formation of inclusion complexes with cyclodextrins (CDs). **Objective:** The purpose of this review is to gather information about the cardiovascular effects of LIN and to evaluate the possibility of using CDs to improve the biological properties of LIN. **Methodology:** This literature review covered articles between 1998 and 2022, collected in the PUBMED, SciELO, LILACS and MEDLINE databases. **Results:** In normotensive rats, LIN induced hypotension associated with tachycardia while in hypertensive rats, it reduced blood pressure without changing heart rate. LIN has a direct action on the vasculature promoting vasorelaxation and improving cardiac function. Interestingly, complexation of LIN with β -CDs improved the antihypertensive activity of the monoterpeno. **Conclusion:** It was evidenced in this review the pharmacological potential of LIN as a hypotensive, vasorelaxant and antihypertensive agent. Furthermore, there is evidence that it is possible to improve the antihypertensive effect of LIN with the use of inclusion systems with CDs, but additional studies on this topic should be carried out.

KEYWORDS: Hypertension; Cardiovascular diseases; Linalool; Beta-Cyclodextrins; Cyclodextrin.

1. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-0422-4218. E-mail: daniele.brito@ufba.br
 2. Instituto Gonçalo Moniz (FIOCRUZ), Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa (PgBSMI), Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0001-9484-8157. E-mail: rai.pharma@hotmail.com
 3. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-2674-2024. E-mail: rafa_cruz007@hotmail.com
 4. Instituto Gonçalo Moniz (FIOCRUZ), Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa (PgBSMI), Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-6063-1299. E-mail: fenixaaraujo@gmail.com
 5. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-1039-9831. E-mail: barret.liliane@gmail.com
 6. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-1728-3153. E-mail: gabrielabclima@gmail.com
 7. Instituto Gonçalo Moniz (FIOCRUZ), Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa (PgBSMI); Universidade Federal da Bahia, Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-5403-3444. E-mail: camargo.fisio2016@gmail.com
 8. Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia, Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-3634-3748. E-mail: isnarlima@hotmail.com
 9. Instituto Gonçalo Moniz (FIOCRUZ), Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa (PgBSMI), Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Salvador, Bahia, Brasil. ORCID: 0000-0002-8746-6449. E-mail: darizy@gmail.com
- Endereço para correspondência:** Raiana dos Anjos Moraes. Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Laboratório de Fisiologia e Farmacologia Endócrino e Cardiovascular, Av. Reitor Miguel Calmon, s/n - Canela, Salvador, Bahia, Brasil, 40231-300. E-mail: rai.pharma@hotmail.com

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as principais causas de morte no mundo. No ano de 2019, estima-se que 17,9 milhões de pessoas morreram por DCV¹. Dentre os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DCV está a hipertensão arterial (HA), clinicamente definida no estágio 1 por valores de pressão arterial sistólica (PAS) entre 130-139 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) entre 80-89 mmHg e estágio 2 com PAS \geq 140 mmHg ou PAS \geq 90 mmHg após exames repetidos², de acordo com a diretriz do “American College of Cardiology” e da “American Heart Association ACC/AHA”.

No Brasil, a HA é uma das doenças crônicas que mais acomete a população. O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), realizado entre 2008-2010, avaliou 15.105 servidores de instituições de ensino e pesquisa de seis cidades brasileiras, com idades entre 35-74 anos, demonstrando que 35,8% dos participantes foram classificados como hipertensos, com maior prevalência entre os homens³. Populações negras apresentam maior frequência de hipertensão resistente e noturna, além de desenvolverem hipertensão e lesões em órgãos alvo mais precocemente. Tais diferenças são atribuídas a fatores genéticos, contudo, fatores socioeconômicos e relacionados ao estilo de vida podem estar associados⁴.

A regulação da pressão arterial (PA) é multifatorial e envolve diversos mecanismos e vias. Um exemplo disso é a ação coordenada entre os sistemas cardiovascular, endócrino, renal e neural, modulando os determinantes da pressão arterial, que são o débito cardíaco e a resistência vascular periférica⁵. A mortalidade por DCV aumenta progressivamente com a elevação e manutenção da PA em níveis a partir de 115/75 mmHg, de forma linear e contínua⁶. Portanto, medidas de prevenção do avanço dos quadros hipertensivos são necessárias, estimulando a educação da população quanto à importância do controle da doença e de seus fatores de risco, com o objetivo de evitar futuras complicações em órgãos-alvo, como por exemplo a instalação de doença cardíaca, renal ou cerebral⁷.

Atualmente, segundo o guia mais atual sobre hipertensão e terapia anti-hipertensiva, as Diretrizes Globais para Prática Global de Hipertensão, da Sociedade Internacional de Hipertensão (2020), o tratamento farmacológico é recomendado em indivíduos cuja PA seja 140-159/90-99 mmHg em pacientes de alto risco e quando se apresentar \geq 160/100 mmHg. Em pacientes com PA de 140-159/90-99 mmHg, de baixo e médio risco, o tratamento farmacológico deve ser iniciado se a PA não for controlada após 3-6 meses de mudança no estilo de vida. As classes de medicamentos de primeira linha no tratamento da hipertensão são: diuréticos da classe dos tiazídicos, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores enzimáticos da conversão de angiotensina e antagonistas de receptores da angiotensina⁴.

Apesar da grande quantidade de medicamentos para

controle da pressão sanguínea, a hipertensão resistente tem sido relatada em cerca de 10% da população hipertensa⁴. A hipertensão resistente é definida como hipertensão que permanece não controlada (\geq 140/ \geq 90 mmHg) apesar do tratamento com \geq 3 medicamentos anti-hipertensivos ou hipertensão que é controlada ($<$ 140/90 mmHg) com \geq 4 anti-hipertensivos⁸. Diante disso, a busca de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da HA torna-se indispensável.

As plantas são fontes importantes de compostos biologicamente ativos, muitos dos quais têm sido usados como base para o desenvolvimento de novos fármacos. Dentre os derivados de plantas medicinais destacamos os óleos essenciais que apresentam uma variedade de ações biológicas⁹. Os terpenos são os principais constituintes dos óleos essenciais, principalmente os monoterpenos (cerca de 90% dos óleos voláteis) e os sesquiterpenos, com enorme variedade de estruturas e funções. Os monoterpenos podem ser divididos em três subgrupos: acíclico (ex: linalol), monocíclico (ex: α -terpineol) e bicíclico (ex: cânfora). A partir dessa divisão, cada subgrupo pode ainda ser classificado em hidrocarbonetos insaturados, álcoois, aldeídos, cetonas, lactonas e tropolonas¹⁰.

Os monoterpenos apresentam várias propriedades farmacológicas, tais como ação anti-inflamatória, antinociceptiva^{11,12}, vasorrelaxante¹³, ansiolítica^{14,15}, antidepressiva^{16,17}, sedativa^{18,19} e anti-hipertensiva^{20,21}.

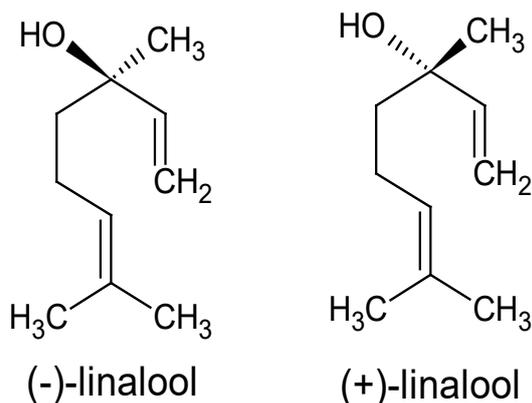
A literatura científica possui diversos estudos sobre os efeitos biológicos de diferentes monoterpenos no sistema cardiovascular dos quais podemos exemplificar: carvacrol²⁰, citrionelol²², cineol²³, linalol²¹, mentol²⁴, rotundifolona¹³, timol²⁵ e limoneno²⁶. Alguns estudos experimentais avaliaram *in vivo* os efeitos cardiovasculares dos monoterpenos. Por exemplo, a administração intravenosa de (+)-alpha-pineno, (-)-beta-pineno, (+/-)-citrionelol e (+/-)-linalol (1, 5, 10, e 20 mg/kg, i.v.), foi capaz de induzir hipotensão e taquicardia em ratos normotensos e não anestesiados²⁷.

O linalol (LIN) é encontrado principalmente em plantas largamente utilizadas na culinária brasileira, a exemplo da bergamota (*Citrus bergamia*), jasmim (*Jasminum auriculatum*), manjeriço (*Ocimum gratissimum*) e coentro (*Coriandrum sativum*)²⁸. Denominado quimicamente como 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol, o LIN é um monoterpene alcoólico terciário de cadeia aberta²⁹, PM 154,25g/mol, $d=0,862$ g/mL e fórmula molecular C₁₀H₁₈O. Apresenta ponto de ebulição de 199°C e solubilidade em água de 1,589g/L³⁰.

Este monoterpene apresenta várias atividades farmacológicas promissoras, tais como ação antinociceptiva e anti-inflamatória e causa redução da alodinia em modelos de dor neuropática³¹⁻³³. Apresenta ainda atividade sedativa, com modulação glutamatérgica por mecanismos centrais³⁴. O LIN é naturalmente encontrado na forma de dois estereoisômeros, 3R(-)-LIN e 3S(+)-LIN, com odores distintos, diferentes propriedades químicas e efeitos biológicos diversos^{33,35}. É possível visualizar sua estrutura química na Figura 1.

O LIN é uma substância muito utilizada na indústria farmacêutica e de alimentos como fixador de fragrâncias e componente de produtos de perfumaria, sendo consumido há muito tempo em infusões/decoções de produtos naturais pela medicina popular para fins anti-inflamatórios, antinociceptivos e anti-hipertensivos^{29,31,36}.

Apesar de bastante descrito, existem limitações em relação às ações do LIN, pelo fato de apresentarem acentuada volatilidade e lipossolubilidade⁹. A partir deste raciocínio, sistemas de liberação controlada têm sido utilizados há décadas para melhorar as propriedades biológicas de muitas substâncias e compostos, principalmente através das ciclodextrinas (CDs). Dessa forma, espera-se que uma formulação com CDs melhore a liberação do fármaco em seu sítio ativo, garanta uma liberação controlada, além de permitir uma redução nos efeitos colaterais³⁷. Diante do exposto, o objetivo desta revisão foi realizar um levantamento bibliográfico sobre o potencial terapêutico do LIN no sistema cardiovascular e a possível melhora de suas atividades biológicas quando associado às CDs.



Fonte: Camargo; de Vasconcelos, 2015²⁸

Figura 1 - Estrutura química de (-)-linalol e (+)-linalol

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, com o período de referência compreendido entre os anos de 1998 e 2022, por meio de busca eletrônica nos bancos de dados PUBMED, SciELO, LILACS e MEDLINE. A busca foi realizada a partir das palavras-chave: linalol AND atividades biológicas AND cardiovascular, linalol AND vasorrelaxante, linalol AND anti-hipertensivo, linalol AND hipotensor, linalol AND cardiovascular AND ciclodextrinas, linalol AND cardiovascular AND complexo de inclusão-linalol, linalol AND vascular, linalol AND ataque cardíaco, linalol AND ciclodextrinas, linalool AND biological activities AND cardiovascular, linalool AND vasorelaxant, linalool AND antihypertensive, linalool AND hypotensive, linalool AND cardiovascular AND cyclodextrins, linalool AND cardiovascular AND inclusion complex-linalool, linalool AND vascular, linalool AND heart attack, linalool AND ciclodextrins. Foram escolhidos artigos originais que avaliassem o uso de LIN puro e complexo no tratamento da hipertensão, assim como outros efeitos biológicos relacionados.

RESULTADOS

Foram encontrados 179 artigos (PUBMED, MEDLINE, SciELO e LILACS) utilizando os descritores acima. As revisões e artigos sem relação com o tema de pesquisa foram excluídas a partir da leitura do título e resumo, assim como aqueles artigos que se encontravam repetidos entre as plataformas. Ao final, foram selecionados 14 artigos para leitura completa e inclusão no trabalho de revisão. O processo de busca dos artigos está esquematizado na Figura 2.

A Tabela 1 apresenta a descrição dos 14 artigos selecionados para análise, com relação ao tipo de estudo, tecido e/ou espécie utilizada, isômeros ópticos de LIN e/ou LIN-β-CD utilizados e efeitos biológicos observados.

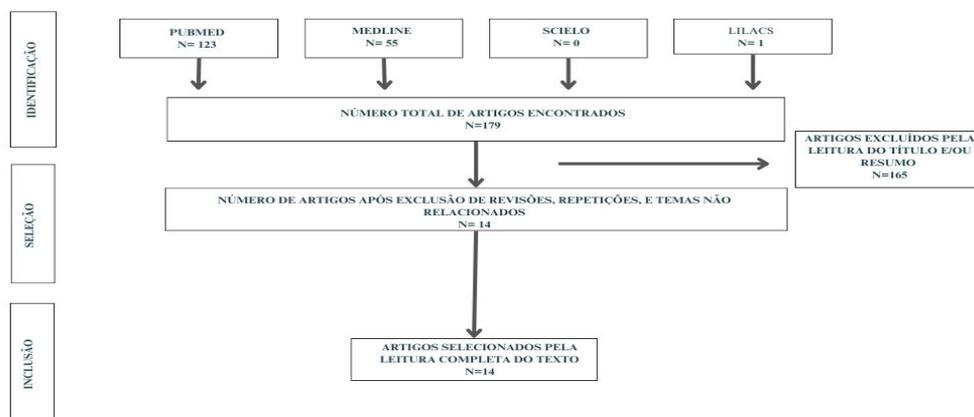


Figura 2 - Fluxograma da busca e seleção de artigos.

Tabela 1 – Efeitos do LIN puro ou complexado com β -CD.

Tipo de Estudo	Tecido e/ou Espécie	Isômeros ópticos de LIN e/ou LIN-β-CD	Efeitos	Referências
<i>In vivo</i>	Humanos	Odor de chá de jasmim e R- (-) -LIN	Bradycardia e efeito sedativo	38
<i>In vivo</i>	Humanos	R - (-) -LIN	Relaxante e calmante	39
<i>In vivo</i>	Humanos	S - (-) - LIN	Aumento da pressão arterial e frequência cardíaca	39
<i>In vivo</i>	Ratos Wistar	(\pm) -LIN	Hipotensão associada à taquicardia	27
<i>Ex vivo</i>	Artéria aorta de ratos Wistar	(\pm) -LIN	Relaxamento vascular	40
<i>In vivo</i>	Ratos Wistar	RS - (\pm) -LIN	Hipotensão associada a taquicardia	29
<i>In vivo</i>	Ratos com hipertensão renovascular 2 rins 1 clipe (2R1C)	RS - (\pm) -LIN	Hipotensão sem alteração na frequência cardíaca	29
<i>Ex vivo</i>	Artéria mesentérica de ratos Wistar	RS - (\pm) -LIN	Relaxamento vascular	29
<i>Ex vivo</i>	Artéria aorta de ratos Wistar	(+) -LIN	Relaxamento vascular via bloqueio de canal para Ca^{2+}	41
<i>In vivo</i>	Ratos Wistar	Óleo essencial de <i>A. rosaeodora</i> 87,7% (\pm) -LIN	Hipotensão, bradicardia	36
<i>Ex vivo</i>	Artéria aorta de ratos Wistar	Óleo essencial de <i>A. rosaeodora</i> 87,7% (\pm) -LIN	Relaxamento vascular	36
<i>Ex vivo</i>	Aorta de camundongos C57BL/6	(-) -LIN	Relaxamento vascular	42
<i>In vivo</i>	Ratos Sprague-Dawley (modelo de infarto do miocárdio induzido por isoproterenol)	LIN	Melhora na função cardíaca	43
<i>In vitro</i>	Cardiomiócitos de ratos fetais (células H9c2)	LIN	Diminuição da necrose e apoptose celular	43
<i>In vivo</i>	Ratos SHR	(-) -LIN	Anti-hipertensivo	21
<i>In vivo</i>	Ratos SHR	(-) -LIN- β -CD	Prevenção da hipertensão e redução da pressão arterial	21
<i>In vivo</i>	Ratos Wistar (Calcificação vascular induzida por uremia)	LIN	Redução da deposição de cálcio e potássio em aorta	44
<i>In vivo</i>	Ratos Sprague-Dawley (Infarto do miocárdio induzido por ligadura LAD)	LIN	Efeito antiarrítmico	45
<i>In vitro</i>	Células musculares lisas de aorta torácica de ratos (A7r5)	LIN	Redução da proliferação e migração celular induzida por angiotensina II	46
<i>In vivo e ex vivo</i>	Ratos Wistar (modelo de infarto induzido por isoproterenol)	LIN	Efeito cardioprotetor em modelo de infarto	47

DISCUSSÃO

Dentre as principais ações cardiovasculares do LIN descritas nos estudos avaliados podemos destacar: o efeito relaxante vascular^{29,36,40-42}, a ação bradicárdica³⁶, o efeito hipotensor^{27,29,36} e anti-hipertensivo²¹ (Tabela 1).

Estudos para avaliação da atividade cardiovascular do (\pm) LIN (1, 5, 10 e 20 mg/Kg i.v.) demonstraram a ação hipotensora e taquicárdica induzida por LIN em ratos normotensos não anestesiados^{27,29}. Em ratos com hipertensão renovascular 2 rins 1 clipe (2R1C), o (\pm) LIN reduziu a pressão arterial sem alterar a frequência cardíaca. Em artéria mesentérica superior de ratos, o LIN parece agir através da diminuição do influxo de Ca^{2+} e da liberação de Ca^{2+} de estoques intracelulares sensíveis ao inositol trifosfato (IP_3) e cafeína, sugerindo que o relaxamento vascular é resultado de um efeito direto do LIN sobre o músculo liso vascular.²⁹

Em preparações de aorta de camundongo isolada, o (-)-LIN (500 μM) foi capaz de relaxar artérias pré-contraídas com $\text{PGF}2\alpha$ (3 μM). Este efeito envolve diferentes mecanismos de ação, dependentes e independentes do endotélio, como ativação de guanilato ciclase solúvel, ativação de canais para potássio e ação inibitória sobre o influxo de cálcio⁴² (Tabela 1). O (+)-LIN também inibiu as respostas contráteis através do bloqueio de canais de cálcio dependentes de voltagem do tipo L e elevou os níveis de óxido nítrico em segmentos de aorta de ratos contraídos por fenilefrina, além de reduzir a hipercontração desses segmentos quando pré-expostos ao arsênico e mercúrio⁴¹. Além disso, em preparações *ex vivo* de anéis de artéria mesentérica de ratos, o (RS)-(\pm)-LIN ($6,4 \times 10^{-6}$ – $6,4 \times 10^{-3}$ M) apresentou potente atividade espasmolítica sobre contrações induzidas por fenilefrina. Esta ação foi independente da presença de endotélio vascular funcional e envolveu o bloqueio de canais para cálcio sensíveis a voltagem²⁹ (Tabela 1).

Visto que a hipertensão à longo prazo pode levar a alterações na estrutura dos vasos sanguíneos, comprometendo a homeostase, Liang et al.⁴⁶ avaliaram o efeito do tratamento com LIN (50, 100 e 150 μM) sobre a proliferação e migração das células musculares lisas, induzidas por angiotensina II (10^{-9} – 10^{-6} mol/l). Os autores demonstraram que o tratamento reduziu a proliferação e a migração celular de forma concentração-dependente.

Alguns estudos têm demonstrado o efeito do LIN sobre a isquemia miocárdica. Zheng et al.⁴³ observaram que o LIN (10, 20 e 40mg/Kg) promoveu cardioproteção em modelo de infarto agudo do miocárdio. Resultados similares foram observados com o LIN nas doses de 50 mg/Kg ou 100 mg/kg⁴⁷. Além disso, o LIN (50 mg/Kg ou 100 mg/Kg) foi capaz de diminuir a incidência de arritmias neste modelo⁴⁵. Ao avaliar a morte celular de cardiomiócitos no modelo de isquemia/reperfusão, o tratamento com LIN promoveu diminuição da necrose e apoptose celular⁴³.

Clinicamente, o LIN já foi utilizado em estudos com seres humanos para avaliar a influência da quiralidade em seus efeitos. Estes estudos demonstraram que o S-(-)-LIN provocou aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, enquanto o R-(-)-LIN induziu bradicardia pontual, quando inalados³⁹ (Tabela 1).

A administração do (-)-LIN apresentou efeito antinociceptivo e anti-inflamatório em diferentes modelos experimentais, de maneira a atenuar a dor induzida por diversos estímulos. Seu efeito antinociceptivo parece envolver a inibição da transmissão glutamatérgica, dopaminérgica e opioide, sem excluir a participação dos canais para potássio, uma vez que o efeito anti-hiperalgésico pode resultar da estimulação indireta dessas três famílias de receptores, que são acoplados a proteínas capazes de induzir a abertura de canais para potássio³².

Outros efeitos também foram descritos para o LIN, como a ação anti-leishmaniose⁴⁸ e antimicrobiana, podendo ser utilizado no combate aos microrganismos causadores de infecções hospitalares^{35,49}. Além dessas propriedades, ações hipotérmicas e sedativas foram observadas quando o LIN foi inalado por cerca de 1h. Estes efeitos não trouxeram comprometimento nas funções motoras, demonstrando que a estimulação olfatória pela inalação do chá de jasmim, rico em LIN, induz bradicardia e efeito sedativo em humanos³⁸. Outros estudos também demonstraram um efeito ansiolítico e sedativo da inalação de 1% e 3% de (\pm)-LIN em camundongos, sugerindo propriedades biológicas eficientes por via inalatória^{15,50}.

É importante ressaltar, que estudos prévios avaliaram a toxicidade do LIN, administrado por via oral, em dez ratos (5/sexo). Observou-se que a dose letal 50% (DL50) oral foi de 2.790 mg/kg. As mortes ocorreram entre 4 e 18 h após a administração e o principal sinal clínico observado foi a ataxia, observada logo após o tratamento^{30,51}. Além disso, os efeitos da administração de LIN por gavagem foram avaliados em ratas Sprague-Dawley grávidas. Os autores concluíram que o LIN não é tóxico para o desenvolvimento de ratos, quando utilizado em doses até 1000 mg/kg/dia⁵². Os estudos selecionados nesta revisão utilizaram uma dose baixíssima quando comparada à dose letal e à dose capaz de causar toxicidade ao desenvolvimento fetal.

No entanto, uma grande limitação geral em relação à avaliação dos efeitos biológicos do LIN é a acentuada volatilidade e lipossolubilidade desse composto⁹. Uma estratégia importante para aumentar a solubilidade e proteção das moléculas hóspedes da degradação do meio externo é a complexação com CDs. As CDs são capazes de aumentar a taxa de dissociação, estabilidade físico-química e biodisponibilidade, otimizando as atividades e propriedades terapêuticas, com redução de efeitos colaterais e reações adversas⁵³⁻⁵⁵. Além disso, as CDs são consideradas seguras e praticamente sem toxicidade⁵⁶.

Em estudos comparando a atividade antinociceptiva do (-) - LIN e do LIN complexado em β -CD (LIN- β -

CD), ambos apresentaram atividade antinociceptiva em camundongos com hiperalgisia muscular crônica inflamatória, em todas as doses testadas. Todavia, o LIN- β -CD apresentou atividade prolongada em relação à substância isolada, sugerindo que a complexação produziu uma melhoria significativa na ação terapêutica^{11,57}.

Nosso grupo de pesquisa avaliou a atividade anti-hipertensiva do (-) - LIN e (-) - LIN- β -CD na dose de 50mg/Kg/dia, administrado por via oral, em ratos espontaneamente hipertensos (SHR). O (-)-LIN (50mg/Kg/dia) apresentou efeito anti-hipertensivo, sendo que o complexo de inclusão (-)-LIN- β -CD (50 mg/kg) foi capaz retardar o desenvolvimento da hipertensão em SHR e reduzir a pressão arterial, quando comparado ao grupo veículo²¹ (Tabela 1).

Apesar das propriedades promissoras das CD já serem bem descritas na literatura, ainda existem poucos estudos relacionando formulações com tais complexos em doenças cardiovasculares. Dessa forma, o estudo de formulações de CD com fármacos anti-hipertensivos é um campo de pesquisa promissor.

CONCLUSÕES

O presente estudo reuniu diversos artigos da literatura, os quais avaliaram os efeitos do LIN sobre o sistema cardiovascular, empregando técnicas *in vivo e ex vivo*. A análise dos trabalhos indicou que o LIN pode ser uma molécula promissora no tratamento da hipertensão. Vários estudos demonstraram que o LIN possui efeito vasodilatador, hipotensor, bradicárdico, cardioprotetor, antiarrítmico e antiproliferativo. Adicionalmente, o LIN apresenta atividade anti-inflamatória, que pode ser uma aliada na terapia anti-hipertensiva, reduzindo o quadro de inflamação envolvido na fisiopatologia da hipertensão. Além disso, foi observado que o LIN complexado com CD tem a sua atividade farmacológica potencializada.

Diante do exposto, podemos concluir que o monoterpeno LIN possui potencial farmacológico para o tratamento da hipertensão, no entanto, há necessidade de mais estudos sobre o efeito do LIN- β -CD como agente anti-hipertensivo.

Contribuição dos Autores: *Daniele Santana de Brito* - concepção e/ou desenho do estudo, coleta dos dados, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito, aprovação da versão final a ser publicada. *Raiana dos Anjos Moraes* - concepção e/ou desenho do estudo, coleta dos dados, revisão crítica do manuscrito, correção das referências e edição final, aprovação da versão final a ser publicada. *Rafael Leonne Cruz de Jesus* - concepção e/ou desenho do estudo, coleta dos dados, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final a ser publicada. *Fênix Alexandra de Araújo* - concepção e/ou desenho do estudo, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final a ser publicada. *Liliane Barreto da Silva* - concepção e/ou desenho do estudo, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final a ser publicada. *Gabriela Brandão de Carvalho Lima* - revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final a ser publicada. *Samuel Barbosa Camargo* - revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final a ser publicada. *Isnar Pereira Lima da Silva* - revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final a ser publicada. *Darízy Flávia Silva* - concepção e/ou desenho do estudo, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final a ser publicada.

Agradecimento: À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), à Rede baiana de bioprospecção de fármacos (BioproFar-BA) financiada pela FAPESB, número de processo PIE0009/2022 e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Darízy Flávia Silva é bolsista de produtividade em pesquisa do CNPq.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) key facts. World Heal Organ. 2021;(June):1-5. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical pr. Hypertension. 2018;71(6):E13-E115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065
- Chor D, Pinho Ribeiro AL, Sá Carvalho M, Ducan BB, Andrade LP, Araújo NA, et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil study. Moore S, ed. PLoS One. 2015;10(6):e0127382. doi:10.1371/journal.pone.0127382
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Sanjuliani AF. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. Rev SOCERJ. 2002; XV(4):210-8. a2002;15(4):art02 http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2002_04/a2002_v15_n04_art02.pdf
- Piccini RX, Facchini LA, Tomasi E, Siqueira FV, Silveira DS,

- Thumé E, et al. Promotion, prevention and arterial hypertension care in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2012;46(3):543-50. doi:10.1590/S0034-89102012005000027
7. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Organization. World Heal Organ. 2013. http://ish-world.com/downloads/pdf/global_brief_hypertension.pdf.
 8. Kaczmarek KR, Sozio SM, Chen J, Sang Y, Shafi T. Resistant hypertension and cardiovascular disease mortality in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Nephrol*. 2019;20(1):138. doi:10.1186/s12882-019-1315-0
 9. Santos MRV, Moreira FV, Fraga BP, Souza DP de, Bonjardim LR, Quintans-Junior LJ. Cardiovascular effects of monoterpenes: a review. *Rev Bras Farmacogn*. 2011;21(4):764-71. doi:10.1590/S0102-695X2011005000119
 10. Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR, organizators. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 6. ed. Florianópolis: Editora da UFSC; 2007.
 11. Quintans-Júnior LJ, Barreto RSS, Menezes PP, Almeida JR, Viana AF, Oliveira RC et al. β -Cyclodextrin-complexed (–)-linalool produces antinociceptive effect superior to that of (–)-linalool in experimental pain protocols. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013;113(3):167-72. doi:10.1111/bcpt.12087
 12. Yin C, Liu B, Wang P, Li X, Li Y, Zheng X et al. Eucalyptol alleviates inflammation and pain responses in a mouse model of gout arthritis. *Br J Pharmacol*. 2020;177(9):2042-57. doi:10.1111/bph.14967
 13. Silva DF, de Almeida MM, Chaves CG, Braz AL, Gomes MA, Pinho-da-Silva L et al. TRPM8 Channel activation induced by monoterpenoid rotundifolone underlies mesenteric artery relaxation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143171. doi:10.1371/journal.pone.0143171
 14. Andrade JC, Monteiro ÁB, Andrade HHN, Gonzaga TK, Silva PR, Alves DN et al. Involvement of GABAA Receptors in the anxiolytic-Like effect of hydroxycitronellal. Tamba B, ed. *Biomed Res Int*. 2021;1-17. doi:10.1155/2021/9929805
 15. Linck VM, da Silva AL, Figueiró M, Caramão EB, Moreno PRH, Elisabetsky E. Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine*. 2010;17(8-9):679-83. doi:10.1016/j.phymed.2009.10.002
 16. Guzmán-Gutiérrez SL, Bonilla-Jaime H, Gómez-Cansino R, Reyes-Chilpa R. Linalool and β -pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway. *Life Sci*. 2015;128:24-9. doi:10.1016/j.lfs.2015.02.021
 17. Hassanzadeh S-A, Abbasi-Maleki S, Mousavi Z. Anti-depressive-like effect of monoterpene trans-anethole via monoaminergic pathways. *Saudi J Biol Sci*. 2022;29(5):3255-61. doi:10.1016/j.sjbs.2022.01.060
 18. Heldwein CG, Silva L de L, Gai EZ, Roman C, Parodi TV, Bürger ME et al. S-(+)-Linalool from *Lippia alba*: sedative and anesthetic for silver catfish (*Rhamdia quelen*). *Vet Anaesth Analg*. 2014;41(6):621-9. doi:10.1111/vaa.12146
 19. Sugawara Y, Hara C, Tamura K, Fugii T, Nakamura K, Masujima T, et al. Sedative effect on humans of inhalation of essential oil of linalool: *Anal Chim Acta*. 1998;365(1-3):293-9. doi:10.1016/S0003-2670(97)00639-9
 20. Barreto da Silva L, Camargo SB, Moraes RA, Medeiros CF, Jesus AD, Evangelista A et al. Antihypertensive effect of carvacrol is improved after incorporation in β -cyclodextrin as a drug delivery system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(11):1798-807. doi:10.1111/1440-1681.13364
 21. Camargo SB, Simões LO, Medeiros CF de A, de Melo Jesus A, Fregoneze JB, Evangelista A, et al. Antihypertensive potential of linalool and linalool complexed with β -cyclodextrin: effects of subchronic treatment on blood pressure and vascular reactivity. *Biochem Pharmacol*. 2018;151:38-46. doi:10.1016/j.bcp.2018.02.014
 22. Bastos JFA, Moreira ÍJA, Ribeiro TP, Medeiros IA, Antonioli AR, De Sousa DP, et al. Hypotensive and vasorelaxant effects of citronellol, a monoterpene alcohol, in Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009;106(4):331-7. doi:10.1111/j.1742-7843.2009.00492.x
 23. Wang Y, Zhang X, Fu Y, Fu D, Dong Z, Xing A, et al. 1, 8-cineole protects against ISO-induced heart failure by inhibiting oxidative stress and ER stress in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*. 2021;910:174472. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174472
 24. Cheang WS, Lam MY, Wong WT, Tian X, Chi Wai Lau, Zhu Z, et al. Menthol relaxes rat aortae, mesenteric and coronary arteries by inhibiting calcium influx. *Eur J Pharmacol*. 2013;702(1-3):79-84. doi:10.1016/j.ejphar.2013.01.028
 25. Peixoto-Neves D, Silva-Alves KS, Gomes MDM, Lima FC, Lahlou S, Magalhães PJC, et al. Vasorelaxant effects of the monoterpene phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009;24(3):341-50. doi:10.1111/j.1472-8206.2009.00768.x
 26. Alsaffar RM, Rashid S, Ahmad SB, Rehman MU, Hussain I, Ahmad S, et al. D-limonene (5 (one-methyl-four-[1-methylethenyl]) cyclohexane) diminishes CCl₄-induced cardiac toxicity by alleviating oxidative stress, inflammatory and cardiac markers. *Redox Rep*. 2022;27(1):92-9. doi:10.1080/13510002.2022.2062947
 27. Menezes IAC, Barreto CMN, Antonioli ÁR, Santos MR V, Sousa DP de. Hypotensive Activity of terpenes found in essential oils. *Zeitschrift für Naturforsch C*. 2010;65(9-10):562-6. doi:10.1515/znc-2010-9-1005
 28. Camargo SB, De Vasconcelos DFSA. Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpene. *Rev Ciên Méd Biol*. 2015;13(3):381. doi:10.9771/cmbio.v13i3.12949
 29. Anjos PJC, Lima AO, Cunha PS, De Sousa DP, Onofre ASC, Ribeiro TP, et al. Cardiovascular effects induced by Linalool in normotensive and hypertensive rats. *Zeitschrift für Naturforsch C*. 2013;68(5-6):181-90. doi:10.1515/znc-2013-5-603

30. Letizia C., Cocchiara J, Lalko J, Api A. Fragrance material review on linalool. *Food Chem Toxicol.* 2003;41(7):943-64. doi:10.1016/S0278-6915(03)00015-2
31. Peana AT, D'Aquila PS, Chessa ML, Moretti MDL, Serra G, Pippia P. (-)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. *Eur J Pharmacol.* 2003;460(1):37-41. doi:10.1016/S0014-2999(02)02856-X
32. Peana AT, Graziella De Montis M, Sechi S, Sircana G, D'Aquila PS, Pippia P. Effects of (-)-linalool in the acute hyperalgesia induced by carrageenan, l-glutamate and prostaglandin E2. *Eur J Pharmacol.* 2004;497(3):279-84. doi:10.1016/j.ejphar.2004.06.006
33. Peana AT, Marzocco S, Popolo A, Pinto A. (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. *Life Sci.* 2006;78(7):719-23. doi:10.1016/j.lfs.2005.05.065
34. Batista PA, Werner MF de P, Oliveira EC, Burgos L, Pereira P, Brum LFS, et al. Evidence for the involvement of ionotropic glutamatergic receptors on the antinociceptive effect of (-)-linalool in mice. *Neurosci Lett.* 2008;440(3):299-303. doi:10.1016/j.neulet.2008.05.092
35. Alviano WS, Mendonca-Filho RR, Alviano DS, Bizzo HR, Souto-Padron T, Rodrigues ML, et al. Antimicrobial activity of Croton cajucara Benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(2):101-5. doi:10.1111/j.1399-302X.2004.00201.x
36. de Siqueira RJ, Rodrigues KMS, da Silva MTB, Correia Junior CAB, Duarte GP, Magalhães PJC, et al. Linalool-rich rosewood oil induces vago-vagal bradycardic and depressor reflex in rats. *Phyther Res.* 2014;28(1):42-8. doi:10.1002/ptr.4953
37. Szejtli J. Past, present and future of cyclodextrin research. *Pure Appl Chem.* 2004;76(10):1825-45. doi:10.1351/pac200476101825
38. Kuroda K, Inoue N, Ito Y, Kubota K, Sugimoto A, Kakuda T, et al. Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-)-linalool, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states. *Eur J Appl Physiol.* 2005;95(2-3):107-14. doi:10.1007/s00421-005-1402-8
39. Höferl M, Krist S, Buchbauer G. Chirality influences the effects of Linalool on physiological parameters of stress. *Planta Med.* 2006;72(13):1188-92. doi:10.1055/s-2006-947202
40. Baccelli C, Martinsen A, Morel N, Quetin-Leclercq J. Vasorelaxant Activity of Essential oils from Croton zambesicus and some of their constituents. *Planta Med.* 2010;76(14):1506-11. doi:10.1055/s-0030-1249820
41. Kundu S, Shabir H, Basir SF, Khan LA. Inhibition of As(III) and Hg(II) caused aortic hypercontraction by eugenol, linalool and carvone. *J Smooth Muscle Res.* 2014;50(1):93-102. doi:10.1540/jsmr.50.93
42. Kang P, Seol GH. Linalool elicits vasorelaxation of mouse aortae through activation of guanylyl cyclase and K⁺ channels. *J Pharm Pharmacol.* 2015;67(5):714-19. doi:10.1111/jphp.12359
43. Zheng X, Liu C-P, Hao Z-G, Wang Y-F, Li X-L. Protective effect and mechanistic evaluation of linalool against acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats. *RSC Adv.* 2017;7(55):34473-81. doi:10.1039/C7RA00743D
44. Kaur T, Kaul S, Bhardwaj A. Efficacy of linalool to ameliorate uremia induced vascular calcification in wistar rats. *Phytomedicine.* 2018;51:191-5. doi:10.1016/j.phymed.2018.10.007
45. Ke J, Zhu C, Zhang Y, Zhang W. Anti-Arrhythmic effects of Linalool via Cx43 Expression in a rat model of myocardial infarction. *Front Pharmacol.* 2020;11(June):1-8. doi:10.3389/fphar.2020.00926
46. Liang Y, Zhong Y, Li X, Xiao Y, Wu Y, Xie P. Biological evaluation of linalool on the function of blood vessels. *Mol Med Rep.* 2021;24(6):874. doi:10.3892/mmr.2021.12514
47. Mohamed ME, Abduldaium MS, Younis NS. Cardioprotective Effect of Linalool against Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction. *Life.* 2021;11(2):120. doi:10.3390/life11020120
48. Rosa MSS, Mendonça-Filho RR, Bizzo HR, Rodrigues IA, Soares RMA, Souto-Padrón T, et al. Antileishmanial activity of a Linalool-Rich Essential Oil from Croton cajucara. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):1895-901. doi:10.1128/AAC.47.6.1895-1901.2003
49. Azevedo M, Chaves F, Almeida C, Bizzo H, Duarte R, Campos-Takaki G, et al. Antioxidant and Antimicrobial Activities of 7-Hydroxy-calamenene-Rich Essential Oils from Croton cajucara Benth. *Molecules.* 2013;18(1):1128-37. doi:10.3390/molecules18011128
50. Linck VM, Silva AL, Figueiró M, Piato ÂL, Herrmann AP, Birck FD, et al. Inhaled linalool-induced sedation in mice. *Phytomedicine.* 2009;16(4):303-7. doi:10.1016/j.phymed.2008.08.001
51. Jenner PM, Hagan EC, Taylor JM, Cook EL, Fitzhugh OG. Food flavourings and compounds of related structure I. Acute oral toxicity. *Food Cosmet Toxicol.* 1964;2(C):327-43. doi:10.1016/S0015-6264(64)80192-9
52. Politano VT, Lewis EM, Hoberman AM, Christian MS, Diener RM, Api AM. Evaluation of the developmental toxicity of Linalool in rats. *Int J Toxicol.* 2008;27(2):183-8. doi:10.1080/10915810801977948
53. Bhandari BR, D'Arc BR, Padukka I. Encapsulation of Lemon Oil by Paste Method Using β -Cyclodextrin: Encapsulation efficiency and profile of oil volatiles. *J Agric Food Chem.* 1999;47(12):5194-7. doi:10.1021/jf9902503
54. Ceborska M, Asztemborska M, Luboradzki R, Lipkowski J. Interactions with β -cyclodextrin as a way for encapsulation and separation of camphene and fenchene. *Carbohydr Polym.* 2013;91(1):110-4. doi:10.1016/j.carbpol.2012.07.072
55. Menezes PP, Serafini MR, Quintans-Júnior LJ, Silva GF, Oliveira JF, Carvalho FMS, et al. Inclusion complex of (-)-linalool and β -cyclodextrin. *J Therm Anal Calorim.* 2014;115(3):2429-37. doi:10.1007/s10973-013-3367-x

56. Velázquez-Contreras F, Zamora-Ledezma C, López-González I, Meseguer-Olmo L, Núñez-Delicado E, Gabaldón JA. Cyclodextrins in Polymer-Based Active Food Packaging: a Fresh Look at Nontoxic, Biodegradable, and Sustainable Technology Trends. *Polymers (Basel)*. 2021;14(1):104. doi:10.3390/polym14010104
57. Nascimento SS, Camargo EA, DeSantana JM, Adriano ASA, Menezes PP, Waldecy Lucca-Júnior, et al. Linalool and linalool complexed in β -cyclodextrin produce anti-hyperalgesic activity and increase Fos protein expression in animal model for fibromyalgia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014;387(10):935-42. doi:10.1007/s00210-014-1007-z

Recebido: 07.11.2022

Aceito: 10.09.2023