



R-(+)-LIMONENO E SEU DERIVADO (-)-CARVEOL: uma revisão de seus efeitos sobre o diabetes

Leonardo da Rocha Sousa^{1,2}  

Celma de Oliveira Barbosa¹  

Nildomar Ribeiro Viana¹  

Maria do Carmo de Carvalho e Martins¹  

Ricardo Martins Ramos²  

Daniel Dias Rufino Arcanjo¹  

¹LAFMOL–Laboratório de Estudos Funcionais e Moleculares em Fisiofarmacologia, Departamento de Biofísica e Fisiologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil

²Laboratório de Pesquisa em Sistemas de Informação – LaPeSI, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí – Campus Teresina Central, Teresina, PI, Brasil

RESUMO

O diabetes é uma desordem metabólica de etiologia múltipla, que se caracteriza principalmente pela elevação persistente do nível de glicose no sangue. Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que aproximadamente 422 milhões de pessoas têm diabetes e 1,6 milhão de mortes são atribuídas diretamente à doença a cada ano. Diante de números tão relevantes buscam-se terapias naturais que sejam efetivas, eficazes e de baixo custo para a referida patologia. Vários produtos naturais já estão sendo utilizados como coadjuvantes no tratamento do diabetes por possuírem ação hipoglicemiante, como os monoterpenos. Contudo, há forte intenção de ampliar o portfólio de produtos naturais com compostos hipoglicemiantes. Assim, o objetivo desse estudo foi elencar informações da literatura sobre o diabetes e a aplicabilidade de produtos naturais, ressaltando a ação antidiabética dos monoterpenos R-(+)-Limoneno e (-)-Carveol. Foi realizada uma revisão narrativa. Os artigos selecionados foram direcionados aos parâmetros fisiopatológicos do diabetes e suas complicações, aspectos sobre uso de produtos naturais, monoterpenos e seus efeitos terapêuticos como agentes antidiabéticos. A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Portal Periódicos Capes, Scopus, Web of Science e Science Direct. Os estudos mostram que o diabetes é uma doença complexa que ocasiona uma série de complicações, podendo ser tratada com hipoglicemiantes orais, insulina, dieta e atividade física. Pesquisas relacionadas ao R-(+)-Limoneno e ao (-)-Carveol, em ratos, mostraram resultados positivos com ação antidiabética, atuando na redução dos níveis plasmáticos de glicose, triglicerídeos e colesterol e da expressão de marcadores inflamatórios, bem como no aumento do efeito das enzimas antioxidantes. Todavia, estudos envolvendo estes monoterpenos, ainda são incipientes, tornando oportuna esta pesquisa. Assim, o R-(+)-Limoneno e o (-)-Carveol são candidatos promissores a mais pesquisas que elucidem os seus efeitos terapêuticos isolados ou combinados a outros monoterpenos antidiabéticos.

Submetido 20/02/2023 - Aceito 28/04/2023

PALAVRAS-CHAVE: Antioxidantes. Hipoglicemiantes. Monoterpenos.

R-(+)-LIMONENE AND ITS DERIVATIVE (-)-CARVEOL: a review of its effects on diabetes

ABSTRACT

Diabetes is a metabolic disorder of multiple etiologies, which is mainly characterized by persistently high levels of glucose in the blood. Estimates from the World Health Organization (WHO) indicate that approximately 422 million people have diabetes and 1.6 million deaths are directly attributed to the disease each year. Faced with such relevant numbers, natural therapies are sought that are effective, efficient and low-cost for the referred pathology. Several natural products are already being used as adjuvants in the treatment of diabetes due to their hypoglycemic action, such as monoterpenes. However, there is a strong intention to expand the portfolio of natural products with hypoglycemic compounds. Thus, the objective of this study was to list information from the literature on diabetes and the applicability of natural products, emphasizing the antidiabetic action of the monoterpenes R-(+)-limonene and (-)-carveol. A narrative review was performed. The selected articles were directed to the pathophysiological parameters of diabetes and its complications, aspects about the use of natural products, monoterpenes and their therapeutic effects as antidiabetic agents. The research was carried out in the following databases: PubMed, Scielo, Portal Periódicos Capes, Scopus, Web of Science and Science Direct. Studies show that diabetes is a complex disease that causes a series of complications and can be treated with oral hypoglycemic agents, insulin, diet and physical activity. Researches related to R-(+)-limonene and (-)-carveol, in rats, showed positive results with antidiabetic action, acting in the reduction of the plasmatic levels of glucose, triglycerides and cholesterol and of the expression of inflammatory markers, as well as in the increased effect of antioxidant enzymes. However, studies involving these monoterpenes are still incipient, making this research timely. Thus, R-(+)-limonene and (-)-carveol are promising candidates for further research to elucidate their therapeutic effects alone or in combination with other antidiabetic monoterpenes.

KEYWORDS: Antioxidants. Hypoglicemiantes. Monoterpenes.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes é uma desordem metabólica de etiologia múltipla que se caracteriza principalmente pela elevação persistente do nível de glicose no sangue (hiperglicemia), com distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, resultados da deficiência na secreção de insulina, da sua ação ou ambos (PRAVEENA; SUJATHA; SAMEERA, 2013; IDF, 2015; ADA, 2018). Estimativas recentes da OMS indicam que cerca de 422 milhões de pessoas têm diabetes e 1,6 milhão de mortes são atribuídas diretamente à doença a cada ano (WHO, 2020). Diante de números tão relevantes buscam-se tratamentos efetivos, eficazes e de baixo custo, já que o tratamento dos indivíduos com diabetes é complexo, custoso e desafiador. Embora muitos agentes farmacológicos distintos tenham sido utilizados visando reduzir os efeitos da hiperglicemia, torna-se cada vez mais necessário buscar novas alternativas terapêuticas para o tratamento do diabetes, como os produtos naturais.

Inúmeros produtos naturais já estão sendo utilizados como coadjuvantes no tratamento do diabetes (SILVA; OLIVEIRA; SILVA JUNIOR, 2016). Apesar disso, existe uma intenção permanente de ampliar o acervo de produtos naturais com compostos hipoglicemiantes. Dentre os produtos naturais com essa ação que vem sendo amplamente estudados podemos destacar os monoterpenos. Os monoterpenos são produtos extraídos de plantas que podem ser úteis como agentes de prevenção e/ou tratamento de doenças como o diabetes (HABTEMARIAM, 2018). Dentre os monoterpenos, duas das substâncias que geram maior interesse na comunidade científica são o R-(+)-Limoneno e seu derivado, o (-)-Carveol. O R-(+)-Limoneno é amplamente utilizado em produtos alimentícios e de limpeza, sendo também uma das fragrâncias mais utilizadas na formulação de cosméticos. Os efeitos terapêuticos do R-(+)-Limoneno têm sido amplamente estudados, provando ser anti-inflamatório, antioxidante, antinociceptivo, anticâncer, antidiabético, anti-hiperalgésico, antiviral e gastroprotetor, entre outros efeitos benéficos à saúde (VIEIRA *et al.*, 2018). O (-)-Carveol é um composto derivado, por hidroxilação, do R-(+)-Limoneno, utilizado na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia (BHATIA; MCGINTY; LETIZIA; API, 2008). Algumas atividades farmacológicas do (-)-Carveol já foram estudadas, como anti-inflamatória (MARQUES *et al.*, 2018), vasorrelaxante (SILVA *et al.*, 2020), hepatoprotetora (RAHMAN *et al.*, 2021) e antioxidante (MALIK *et al.*, 2020).

O presente artigo tem por objetivo identificar estudos que pesquisem de forma mais enfática a atividade antidiabética das duas substâncias e que tenham utilizado modelos experimentais diversos. Além disso, constitui objetivo dessa revisão prospectar estudos que comparem os efeitos de R-(+)-Limoneno e (-)-Carveol sobre a hiperglicemia em ratos diabéticos induzidos por Estreptozotocina (STZ). O surgimento de possíveis lacunas nessa pesquisa ensejará a realização de estudos *in silico*, *in vitro* e até mesmo *in vivo* que exponham resultados que preencham esse hiato.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica descritiva, produzida através de uma revisão narrativa. Os artigos selecionados foram direcionados aos parâmetros fisiopatológicos do diabetes e suas consequências, terapêutica, aspectos sobre uso de produtos naturais, monoterpenos e os efeitos antidiabéticos. A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Portal Periódicos Capes, Scopus, Web of Science e Science Direct.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Diabetes

O diabetes é uma doença crônica que acomete cerca de 3% da população mundial, com estimativa de elevação até 2030, tendo sua prevalência aumentada exponencialmente em virtude do envelhecimento da população (GUARIGUATA *et al.*, 2014). Prospecções recentes indicam que em 2019, 9,3% dos adultos entre 20 e 79 anos (463 milhões de pessoas) convivem com o diabetes (SAEEDI *et al.*, 2019).

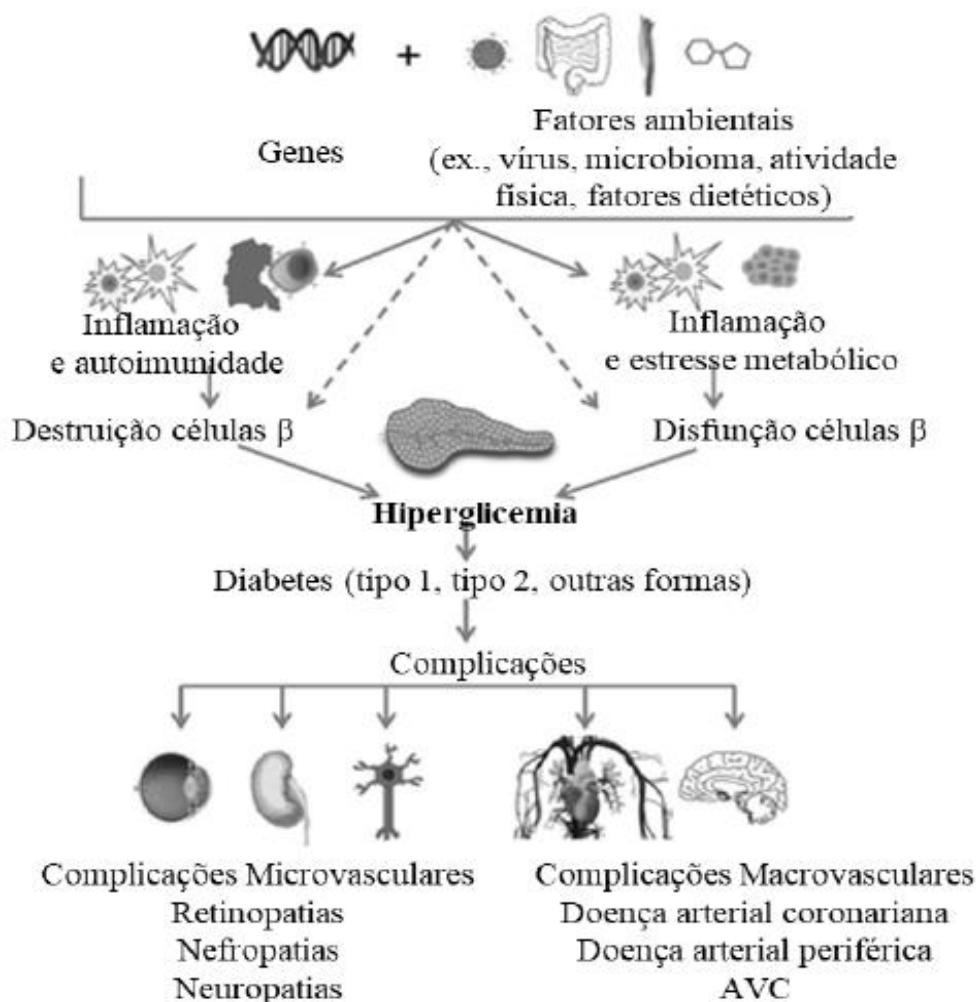
O diabetes é uma doença caracterizada por uma hiperglicemia podendo está associada ainda a alterações funcionais e estruturais (SKYLER *et al.*, 2017). O primeiro critério de diagnóstico da doença consiste na apresentação de sintomas de poliúria, polidipsia e perda de peso e com valores de glicemia casual ≥ 200 mg/dL (Diretrizes SBD, 2016; PETERSMANN *et al.*, 2019). O diabetes é classificado de acordo com sua etiologia em duas classes: diabetes tipo 1 (DT1) e diabetes tipo 2 (DT2). Vale ressaltar que tanto no DT1 quanto no DT2, muitos fatores genéticos e ambientais podem levar a perda e/ou disfunção progressiva da massa de células pancreáticas, manifestando-se clinicamente como hiperglicemia. Essa cascata de acontecimentos está ilustrada na Figura 1. Com a implementação de altos níveis de glicose no sangue, a hiperglicemia passa a ser o principal fator de risco para o desenvolvimento das complicações diabéticas. Estas complicações, por sua vez, podem ser microvasculares, como no caso da nefropatia diabética, ou ainda macrovasculares como na doença arterial coronariana (SKYLER *et al.*, 2017).

No DT1, tem-se um quadro autoimune com destruição de células β -pancreáticas mediada por células T e consequente deficiência da secreção de insulina. O grau de destruição e a velocidade de progressão da doença são variáveis, o que justifica a diversidade de espectro clínico e evolução dos pacientes. A doença possui associação, sobretudo, com os genes DQA, DQB e DRB e com os haplótipos do antígeno leucocitário humano (HLA) HLA-DR3 e HLA-DR4 (KAHALY; HANSEN, 2016). Este tipo de diabetes representa cerca de 10% de todos os casos no mundo (SKYLER *et al.*, 2017).

Já o DT2 é resultado da resistência à insulina e da disfunção das células β -pancreáticas como consequência da hiperglicemia crônica e persistente. Fatores ambientais podem ocasionar o desenvolvimento da doença, como por exemplo, a falta de atividade física, síndrome metabólica, estresse físico/emocional e estilo de vida inadequado (NADEEM *et al.*, 2015). Todavia, pessoas acometidas pela DT2 podem não mais produzir insulina em virtude da perda

de massa pancreática ocasionada pela produção excessiva de insulina e, dessa forma, desenvolverem o DT1 (SAH *et al.*, 2016). Este tipo de diabetes, totaliza aproximadamente 90% dos casos de diabetes (HAMEED *et al.*, 2015).

Figura 1: Possíveis fatores desencadeantes da hiperglicemia sistêmica.



Fonte: Adaptado de Skyler *et al.* (2017).

Tanto no DT1 quanto no DT2, a resposta ao estresse induzido pela hiperglicemia pode influenciar na apoptose das células β (ROEP *et al.*, 2021). Certamente, uma quantidade incipiente ou ainda o declínio funcional de células β é fulcral para os altos níveis de glicose persistente e as complicações posteriores do diabetes (SKYLER *et al.*, 2017).

A hiperglicemia crônica no diabetes é acompanhada por danos, disfunções e falhas de vários órgãos e tecidos, desenvolvimento de micro- (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e complicações macrovasculares (doenças cardiovasculares). Atualmente, existem indícios diretos do envolvimento da hiperglicemia no início de complicações vasculares do diabetes, papel esse desempenhado pelo processo de estresse oxidativo (DARENSKAYA; KOLESNIKOVA; KOLESNIKOV, 2021).

3.2 Estresse oxidativo no diabetes

O estresse oxidativo decorre de um desequilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante. O termo radical livre (RL) se refere a qualquer espécie de radical que pode apresentar existência independente e que contenha um ou mais elétrons desemparelhados em sua última camada eletrônica, o que inclui o átomo de hidrogênio, a maioria dos íons de metais de transição e o oxigênio molecular. Contudo, os principais tipos de espécies reativas de oxigênios (EROs) incluem superóxido, radical hidroperoxil, radical singlet, radical hidroxil, óxido nítrico, peroxinitrito, etc. As EROs são geradas principalmente em mitocôndrias, mas existem também mecanismos alternativos que contribuem para a sua formação: NADPH-oxidase (NOX), reações imunitárias, xantina oxidase, metabolismo do ácido araquidônico, dentre outros. As EROs estão amplamente envolvidas nos processos de sinalização intracelular e regulação da atividade celular - indução da apoptose, adaptação aos efeitos de vários fatores e resposta imunitária. Além disso, As EROs podem estimular respostas inflamatórias através de quinases protéicas, fatores de transcrição e expressão genômica de fatores pró-inflamatórios (PIZZINO *et al.*, 2017; DARENSKAYA; KOLESNIKOVA; KOLESNIKOV, 2021).

Os radicais livres não têm apenas efeitos prejudiciais diretos, mas também podem danificar indiretamente as células. Existem vários biomarcadores que podem determinar o estresse oxidativo em pacientes com diabetes, como o malondialdeído (MDA), o colesterol total e reativos hidroperoxidos (ROOH). O estresse oxidativo tem papel fulcral na fisiopatologia de várias complicações do diabetes através da peroxidação lipídica, danos em DNA e disfunção mitocondrial (YARIBEYGI *et al.*, 2020).

Contudo, estudos clínicos das reações referentes ao estresse oxidativo no diabetes mostram uma correlação positiva ligada a malondialdeído (MDA) via peroxidação lipídica ou lipoperoxidação (LPO), fruto da reação das membranas celulares e/ou lipoproteínas com as EROs (DARENSKAYA; KOLESNIKOVA; KOLESNIKOV, 2021). O MDA é um dos compostos medidos pela reação com o ácido tiobarbitúrico (TBARS), sendo originado pela decomposição dos hidroperoxidos lipídicos. A análise da concentração de MDA tem sido amplamente utilizada para mensurar a intensidade da peroxidação lipídica em sistemas biológicos, células e tecidos (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014).

Em resposta à sobrecarga das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, um sistema antioxidante celular é desenvolvido a fim de combater os efeitos dos radicais livres. Uma série de enzimas antioxidantes e várias substâncias antioxidantes endógenas e exógenas/dietéticas se

ligam e neutralizam as EROs no sistema antioxidante biológico. Algumas das enzimas antioxidantes endógenas mais importantes incluem catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx). Antioxidantes não enzimáticos incluem β -caroteno, vitamina C, vitamina E, glutathione reduzida e uma variedade de fitoquímicos (BHATTI *et al.*, 2022).

A CAT atua impedindo o acúmulo de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (produzido por SOD e por outras reações biológicas). É encontrada principalmente nos peroxissomos e é conhecida por proteger as células β . Essa atividade é fulcral já que o H_2O_2 produz outra espécie, o radical hidroxila ($OH\bullet$), onde não há sistema enzimático de defesa contra este radical (INGHODARO; AKINLOYE, 2018). A GPx também é um elemento crucial da maquinaria antioxidante, protegendo as células contra H_2O_2 e hidroperóxidos lipídicos, garantindo sua redução via co-substrato GSH, protegendo as principais biomoléculas da ação danosa do H_2O_2 . Além disso, a SOD também inibe a inativação do óxido nítrico estimulada pela oxidação, evitando assim a disfunção endotelial (BHATTI *et al.*, 2022).

O estresse oxidativo está associado diretamente ao desenvolvimento e progressão do diabetes e suas complicações. Essa condição é na maioria dos casos acompanhada pelo aumento da produção de espécies reativas e pelo comprometimento da defesa antioxidante. A produção excessiva de espécies reativas causa danos nos ácidos nucleicos, nas proteínas celulares, nos lipídios das membranas celulares, com comprometimento da função celular. Alguns mecanismos têm sido propostos para a formação de EROs, sendo a oxidação da glicose a principal via de produção dessas moléculas (DARENSKAYA; KOLESNIKOVA; KOLESNIKOV, 2021).

3.3 Complicações secundárias do diabetes

O diabetes é responsável por modificações funcionais e estruturais na macro e microcirculação, sendo induzido principalmente pela hiperglicemia persistente, que ocasiona complicações vasculares dos sistemas macro e microvasculares, tais como: doença cardiovascular (DCV), doença renal diabética (DRD), retinopatia diabética (RD), e neuropatia diabética (ND) (COLE; FLOREZ, 2020).

3.3.1 Complicações microvasculares

3.3.1.1 Doença renal diabética (nefropatia diabética)

A DRD resulta principalmente de danos glomerulares sofridos devido a uma combinação de fatores incluindo hiperglicemia e hipertensão glomerular que resulta em

hiperfiltração, particularmente no estabelecimento de uma duração prolongada do diabetes. Um controle glicêmico deficiente e condições de comorbidade conduzem a alterações estruturais fisiopatológicas no rim, incluindo espessamento da membrana basal glomerular e tubular, bem como expansão mesangial e intersticial da matriz, atrofia tubular, e esclerose glomerular. O aumento da relação albumina/creatinina na urina (UACR) (ou seja, uma albumina/creatinina urinária > 30 mg/g (3,4mg/mmol) é o principal marcador de rastreio da nefropatia diabética (TOMMERDAHL *et al.*, 2022).

Não há cura para o DRD, o tratamento envolve gestão dos níveis de glicose no sangue, da proteinúria e dos danos renais progressivos até fases tardias de DRD, em que a diálise ou o transplante renal são tipicamente necessários para a sobrevivência do diabético. A DRD continua a ser a causa mais comum de doença renal em fase terminal e está associada ao aumento da mortalidade em diabéticos seja no DT1 ou DT2 (COLE; FLOREZ, 2020).

3.3.1.2 Neuropatia diabética

A neuropatia periférica diabética (NPD) é a forma mais comum que resulta em dor, qualidade de vida reduzida, distúrbios de marcha e sintomas depressivos em quase 30% das pessoas afetadas com diabetes tipo 2 (CRASTO *et al.*, 2021). Geralmente, as neuropatias diabéticas podem ser divididas em vários subtipos, incluindo a forma mais comum, distal polineuropatia simétrica (um tipo de neuropatia periférica), neuropatias autonômicas, neuropatias atípicas, e também neuropatias não diabéticas comuns na diabetes, sendo uma complicação multifatorial, pois está associada com fatores de riscos severos como: níveis de HbA1c, hipertensão, tabagismo, obesidade e outros componentes genéticos (COLE; FLOREZ, 2020).

Uma hipótese unificadora para a patogênese da neuropatia diabética continua a ser elusiva. É plausível que vários fatores induzidos pelos efeitos deletérios da hiperglicemia, conduzem para a progressão da neuropatia diabética que podem ser a isquemia nervosa, desmielinização segmentar e a degeneração axonal dos nervos periféricos. Vale destacar a úlcera do pé diabético, condição clínica muito frequente que é resultado de perda de sensibilidade e comprometimento vascular locais. Frequentemente essa condição resulta em amputação, principalmente nos casos de não adesão aos tratamentos (CRASTO *et al.*, 2021).

3.3.1.3 Retinopatia diabética

A hiperglicemia pode induzir danos progressivos aos vasos da retina, o que pode levar a hemorragia, descolamento da retina e cegueira. A retinopatia diabética (RD) pode ser

classificada em não-proliferativa precoce, mais comum (NPDR), caracterizada por vasos sanguíneos enfraquecidos, e a fase mais grave, mais retinopatia diabética tardia caracterizada pelo crescimento de novos vasos sanguíneos frágeis e com fugas na retina e para dentro do vítreo no olho. Uma forma distinta de RD envolve danos diretos para a mácula, definida como edema macular clinicamente significativo. A RD é a mais comum complicação do diabetes, com uma prevalência global de aproximadamente 35% e com grande variação entre grupos étnicos e populações em todo o mundo (COLE; FLOREZ, 2020).

As terapias direcionadas incluem injeções intravítreas do fator de crescimento endotelial anti-vascular (VEGF) (HEIER *et al.*, 2016), bem como a fotocoagulação a laser e a cirurgia vítreo-retiniana. Apesar dos avanços no tratamento da retinopatia diabética, mais de 40% dos pacientes não respondem plenamente à terapia atual, incluindo injeções anti-VEGF (TOMMERDAHL *et al.*, 2022).

3.3.2 Complicações macrovasculares

3.3.2.1 Doença cardiovascular

Os indivíduos com diabetes têm em qualquer época do curso da doença um risco de duas a dez vezes maior de um evento cardiovascular quando comparados com indivíduos livres de diabetes (COLE; FLOREZ, 2020). A doença cardiovascular (DCV) cobre uma diversidade de disfunções do sistema cardiovascular, incluindo aterosclerose, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e cardiomiopatia (COLE; FLOREZ, 2020; DEMIR *et al.*, 2021).

A aterosclerose é o processo de formação de placa de ateroma dentro das artérias e representa uma das formas mais comuns de DCV em pacientes com diabetes tipo 2. O desenvolvimento da aterosclerose é multifatorial e em decorrência da hiperglicemia induzem a produção de AGEs que não se ligam enzimaticamente às proteínas ou lipídios, alterando a sua função. Por exemplo, proteínas modificadas por AGE ou lipoproteínas ligam-se e ativam o receptor para AGEs (RAGE), o que aumenta a expressão do VCAM-1 e aumenta a ligação aos monócitos que se infiltram na matriz extracelular entre as células endoteliais e a célula muscular lisa (DEMIR *et al.*, 2021). Destaca-se ainda que os níveis de intolerância à glicose, bem como a elevada hemoglobina glicosada, creatinina ou produtos finais de glicação avançada demonstraram correspondência e eficácia na previsão do risco CV e do risco de aterosclerose assintomática (CARLSSON, 2017).

Diante do exposto, ainda não foi bem estabelecido a utilização de biomarcadores cardíacos para esclarecer o risco de DCV para indivíduos com diabetes tipo 2 (DAMASKOS

et al., 2020). Desta forma, o tratamento individualizado, após consideração dos fatores de risco, reduziria as complicações micro e macrovasculares e melhoraria o prognóstico do diabetes tipo 1 e tipo 2.

3.4. Farmacoterapêutica do diabetes

Atualmente, muitos agentes farmacológicos distintos têm sido utilizados visando reduzir os efeitos dos altos níveis de glicose no diabetes. Vários mecanismos de ação podem levar a hipoglicemia como a estimulação da secreção de insulina por sulfonilureias e meglitinidas, estimulação da absorção periférica de glicose por tiazolidinedionas e biguanidas, retardo na absorção de carboidratos do intestino pela α -glicosidase e redução da gliconeogênese hepática por biguanidas. Combinar modificações no estilo de vida (como dieta e exercícios) e o uso de hipoglicemiantes é importante para alcançar o controle metabólico a longo prazo e proteger contra as complicações de saúde causadas pelo diabetes (AL KURY *et al.*, 2021).

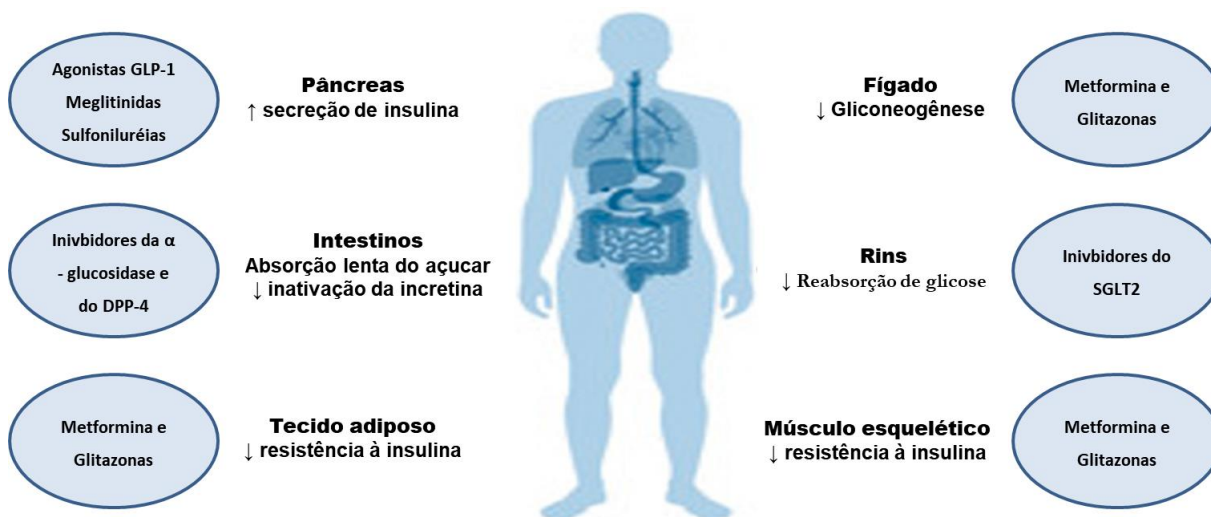
Diversos medicamentos aprovados para o tratamento do DT2 também foram investigados para uso no DT1, incluindo inibidores de α -glucosidase (GOPAL *et al.*, 2017), tiazolidinedionas, metformina (WEN *et al.*, 2019), inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4), inibidores do SGLT2 (PETERS *et al.*, 2016) e entre outros (Figura 2). No entanto, os benefícios terapêuticos desses fármacos no DT1 não estão bem estabelecidos e seu eventual uso nesta população dependerá de uma demonstração adicional de eficácia e segurança (SKYLER *et al.*, 2017), sendo a metformina e a glibenclamida as terapias mais indicadas aos DT2 (não insulino-dependente).

A metformina, um antidiabético oral representante da classe das biguanidas, atua através da inibição da gliconeogênese hepática (WEN *et al.*, 2019), reduzindo a resistência à insulina no músculo esquelético e tecido adiposo bem como promovendo a liberação de GLP-1. A metformina é capaz de reduzir a liberação hepática de glicose e aumentar sua captação nos tecidos periféricos, diminuindo assim a glicemia (CHAI *et al.*, 2015). Ademais, a metformina diminui os níveis de lipídios plasmáticos ao atuar na via do receptor ativado por proliferadores de peroxissomo (PPAR- α) (AL KURY *et al.*, 2021).

A glibenclamida, representante da classe das sulfoniluréias (SU), por sua vez, atua diretamente nas células β -pancreáticas. Ela liga-se a um receptor de alta afinidade presente nos canais de potássio ATP-dependentes, bloqueando-os. Esse bloqueio reduz a permeabilidade dos canais ao potássio, o que causa despolarização da membrana da célula e consequente liberação de insulina (TRAN *et al.*, 2015). Além disso, a glibenclamida, como as demais sulfoniluréias, inibe a quebra de lipídios no fígado e diminui a depuração da insulina. As SU vem sendo

utilizada há muitos anos na terapia do DT2, sendo considerada de baixo custo, segura e eficaz na redução da glicemia e das complicações cardiovasculares e microvasculares associadas à doença, todavia a sua utilização está associada ao surgimento de efeitos adversos, como a hipoglicemia e o ganho de peso (HASAN *et al.*, 2014).

Figura 2: Mecanismos de ação dos hipoglicemiantes: metformina; dipeptidil peptidase-4 (DPP-4); peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1); co-transportador de sódio-glicose-2 (SGLT2); sulfonilureias (SU); tiazolidinedionas (TZD).



Fonte: Adaptado de Al Kury *et al.* (2021).

Os medicamentos citados acima são os mais utilizados, porém salienta-se que novos medicamentos devem ser descobertos, pois a riqueza de biodiversidade brasileira propõe essa garantia entre a comunidade científica, tornando, assim, o uso de plantas com a presença de monoterpenos como alternativa terapêutica para o tratamento de doenças, dentre estas o diabetes.

3.5. Produtos naturais: monoterpenos

Os produtos naturais podem apresentar propriedades biológicas importantes a serem utilizadas na promoção e manutenção da saúde. São compostos usualmente encontrados em produtos alimentícios e oferecem proteção contra várias doenças. São terapeuticamente importantes por suas propriedades, como por exemplo, antioxidante, antiinflamatória e antidiabética (SINGLETARY, 2000; VIEIRA *et al.*, 2018).

Dentre os produtos naturais temos os monoterpenos, que são produtos do metabolismo secundário de várias espécies de plantas e alguns microrganismos. Os monoterpenos pertencem à categoria dos terpenóides e são conhecidos como isoprenóides (KOHL *et al.*, 2015). Possuem várias propriedades farmacológicas, como efeitos antibacterianos, antifúngicos, antioxidantes, anticâncer, vasorrelaxante, hipotensor, antiespasmódico e antidiabético (TAN *et al.*, 2016).

Monoterpenos isolados de uma série de plantas medicinais estão sendo usados como medicamento tradicional para o tratamento de várias patologias como câncer, hipertensão, inflamação e diabetes (AHMED, *et al.*, 2020).

Os monoterpenos são divididos entre quatro maiores tipos incluindo glicosídeos acíclicos, monocíclicos, bicíclicos e iridóides (ASHRAFIZADEH *et al.*, 2019). Dentre os monoterpenos monocíclicos, uma das substâncias que gera maior interesse na comunidade científica é o R-(+)-Limoneno e seu derivado (-)-Carveol.

3.5.1 R-(+)-Limoneno

O limoneno (4-isoprenil-1-metil-ciclo-hexeno) é um dos principais monoterpenos constituintes de vários óleos voláteis das cascas de frutas cítricas (LU *et al.*, 2014; ASHRAFIZADEH *et al.*, 2019). Os derivados do limoneno mais conhecidos são os compostos oxigenados como o α -terpineol, o álcool perílico, o carveol, a carvona e o mentol (BIER; MEDEIROS; SOCCOL, 2017).

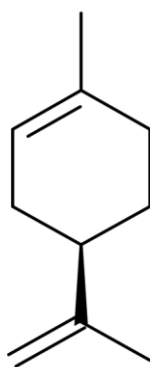
A molécula de limoneno ocorre em duas formas isoméricas ópticas, como (R)-(+)-Limoneno e (S)-(-)-Limoneno, além da mistura de ambas (TAO *et al.*, 2019). O (R)-(+)-Limoneno também é conhecido como D-Limoneno, ao passo que o (S)-(-)-Limoneno é chamado de L-Limoneno, sendo que a mistura de quantidades idênticas desses isômeros é chamada de DL-Limoneno ou ($\pm$) Limoneno ou ainda como diterpeno. O R-(+)-Limoneno, [(4R)-1-metil-4-(prop-1-em-2-il) ciclohexeno], é um monoterpeno encontrado em altas proporções em frutas cítricas, sendo comercializado por muitos fabricantes de óleos essenciais. Dentre os óleos essenciais encontrados nos cítricos em geral, o R-(+)-Limoneno é seu componente mais expressivo, podendo atingir concentrações de 90 a 96%. O R-(+)-Limoneno (Figura 3) é o principal constituinte do óleo essencial de laranja, o qual confere a essa fruta o aroma característico (RAVICHANDRAN *et al.*, 2018).

O R-(+)-Limoneno é amplamente utilizado na indústria de alimentos, de bebidas e farmacêutica. Assim como a grande maioria dos monoterpenos, o R-(+)-Limoneno é considerado seguro e, por isso, largamente utilizado como um agente favorecedor já que sua lipofilicidade distinta proporciona aumento da absorção celular, principalmente a nível intestinal, proporcionando boa biodisponibilidade na circulação sistêmica (SHARIFI-RAD *et al.*, 2017).

Atualmente, as aplicações do R-(+)-Limoneno também estão sendo exploradas em outras indústrias, pois este composto contém um esqueleto de carbono que é semelhante à

construção de muitos compostos biologicamente ativos. Isso inclui a indústria agrícola e a indústria orgânica (MALKO; WROBLEWSKA, 2016). O R-(+)-Limoneno extraído de plantas medicinais possui vários efeitos farmacológicos, incluindo anti-inflamatório (RUFINO *et al.*, 2015; ALMEIDA *et al.*, 2017), gastoprotetor (SOUZA *et al.*, 2019), antifibrótico (AHMAD *et al.*, 2017), anti-aterogênico e cardioprotetor (NASCIMENTO *et al.*, 2019), hepatoprotetor (AMINI *et al.*, 2020), antidiabético (BACANLI *et al.*, 2017), antioxidante (VIEIRA *et al.*, 2018) e anticarcinogênico (YE *et al.*, 2020), dentre outros.

Figura 3: Representação da estrutura química do R-(+)-Limoneno.



Fonte: Ravichandran *et al.* (2018).

Nos últimos anos, a incidência do diabetes aumentou consideravelmente e o seu tratamento com fitoquímicos foi considerado muito mais seguro do que os tratamentos convencionais com drogas sintéticas. Os terpenóides derivados de plantas, a exemplo do R-(+)-Limoneno, são conhecidos por serem altamente úteis na prevenção da hiperglicemia e do diabetes (BAGHERI *et al.*, 2021). Alguns dos mecanismos estudados pelos quais o R-(+)-Limoneno exibiu seu efeito protetor contra o diabetes foram: (a) estimulando a secreção de insulina nas células β -pancreáticas, (b) reduzindo os níveis de peróxido lipídico celular e aumentando os antioxidantes, (c) melhorando a resistência à insulina, (d) agente antiglicante, inibindo a glicação de proteínas (BACANLI *et al.*, 2017; YU; YAN; SUN, 2017).

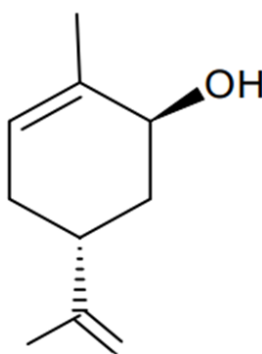
Em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina, o tratamento com R-(+)-Limoneno (dose diária de 50 mg/kg de peso corporal, durante 28 dias) diminuiu os níveis séricos de glicose, causou uma notável redução nos danos ao DNA (verificada em ensaio cometa, através do método de eletroforese em gel de célula única), na atividade da enzima glutathione redutase, e nos níveis de malondialdeído (MDA) no plasma e em tecido hepático. Além disso, causou um aumento significativo das atividades de catalase, superóxido dismutase, e glutathione peroxidase, determinados espectrofotometricamente. Em geral, os níveis lipídicos e as enzimas hepáticas foram ajustados em ratos diabéticos, também determinados por espectrofotometria (BACANLI

et al., 2017). Bagheri *et al.*, 2021, demonstraram em ratos Wistar com DT1 induzido por Aloxana que R-(+)-Limoneno (dose diária de 100 mg/kg, durante 56 dias) reduziu significativamente os níveis séricos de glicose, além de reduzir a atividade de MPO plasmática e as taxas de MDA plasmático e em tecido renal. Nesse estudo R-(+)-Limoneno aumentou ainda a atividade das enzimas antioxidantes CAT, SOD e GPx em tecido renal. Entretanto, novos estudos são necessários a fim de elucidar mais mecanismos acerca do R-(+)-Limoneno em relação a sua atividade antidiabética isolada ou ainda combinada a outros monoterpenos.

3.5.2 (-)-Carveol

O (-)-Carveol, *p*-menta-6,8-dien-2-ol (**Figura 4**), é um monoterpeno monocíclico insaturado natural de fórmula molecular C₁₀H₁₆O (SILVA *et al.*, 2020). Os estudos envolvendo o (-)-Carveol ainda são incipientes, fato que vem despertando grande interesse pela elucidação de suas possíveis atividades.

Figura 4: Representação da estrutura química do (-)-Carveol.



Fonte: Silva (2020).

O (-)-Carveol pode ser encontrado em óleos essenciais de muitas plantas da família Lamiaceae, que inclui os gêneros *Thymbra*, *Origanum*, *Corydanthus* e *Satureja thymus* (RAHMAN *et al.*, 2021), e encontrado em óleos essenciais de *Mentha spicata* e *Carum carvi* (GUO *et al.*, 2018; LATIF; SANEELA; KHAN, 2022), das cascas da laranja (*Citrus reticulata*), dos frutos de groselha e chá preto (MALIK *et al.*, 2020).

O (-)-Carveol é um derivado hidroxilado do limoneno onde a distinção estrutural entre ambas as moléculas consiste na presença de um grupamento hidroxila no (-)-Carveol (CARDOSO-TEIXEIRA *et al.*, 2018). Além disso, o (-)-Carveol apresenta estrutura química similar ao álcool perílico que já demonstrou efeito benéfico nas propriedades antiespasmódicas, carminativas, adstringentes, indigestão e dispepsia, bem como propriedades antidiabéticas, antioxidantes, anti-hiperlipidêmicas e anti-inflamatórias no fígado (LATIF; SANEELA; KHAN, 2022).

Estudo de Ahmed *et al.* (2020) mostrou que o carveol melhorou, em ratos diabéticos induzidos por aloxana, os níveis de glicose, de hemoglobina glicada e a sobrecarga de tolerância oral à glicose em comparação ao grupo controle, melhorando o perfil glicêmico. O carveol ainda aumentou as enzimas glutathione, glutathione-transferase, catalase bem como diminuiu os níveis de peróxido lipídico e a expressão de marcadores inflamatórios, tais como β -amilóide, células B ativadas por fator nuclear kappa, fator alfa de necrose tumoral, ciclo-oxigenase 2, prostaglandina E2 e interleucina-18 (LATIF; SANEELA; KHAN, 2022).

O carveol elevou acentuadamente os níveis de glutathione (GSH) e glutathione S-transferase (GST), tanto no nervo ciático como na medula espinal, e também reduziram a peroxidase lipídica (LPO) e o óxido nítrico (NO), melhorando as condições de neuropatia diabética em ensaios *in vivo*. Os resultados sugeriram que o impacto neuroprotetor do carveol estava ligado a via COX-2, TNF- α , e NF- κ B. Esse efeito é regulado por proteína quinase ativada por mitogênese, em última análise melhorando a neuroinflamação e neurodegeneração induzida por diabetes (FAHEEM *et al.*, 2022).

A exemplo do que foi descrito para o R-(+)-Limoneno, a literatura sobre o (-)-Carveol necessita de mais estudos que esclareçam seu efeito antidiabético isolado ou ainda combinado a outros monoterpenos, suas doses potencialmente terapêuticas e os mecanismos envolvidos na sua ação.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluiu-se neste estudo que o R-(+)-Limoneno foi testado em modelos experimentais de indução de diabetes tipo 1 tanto por estreptozotocina quanto por aloxana, demonstrando apresentar atividade hipoglicemiante, com tratamentos de doses e duração variáveis. Em contrapartida, para o (-)-Carveol, em relação a sua atividade hipoglicemiante, foi encontrado apenas um artigo com modelo de indução de diabetes por aloxana, ao passo que não se encontrou na literatura estudos de atividade antidiabética do (-)-Carveol em modelo experimental induzido por STZ. Além disso, não foram encontrados estudos que comparassem o efeito dos dois monoterpenos sobre o DT1. Fica exposta aqui, portanto, a viabilidade de se realizar um estudo que compare os efeitos de R-(+)-Limoneno e (-)-Carveol sobre o diabetes em modelo experimental de indução por STZ. Outra necessidade latente é a investigação *in silico*, *in vitro* e *in vivo* dos possíveis mecanismos de ação de ambos os compostos e o estabelecimento, se possível, de uma relação estrutura-atividade entre os dois.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, S. B.; REHMAN, M. U.; FATIMA, B.; AHMAD, B.; HUSSAIN, I.; AHMAD, S. P.; FAROOQ, A.; MUZAMIL, S.; RAZZAQ, R.; RASHID, S. M.; AHMAD, B. S. Antifibrotic effects of D-limonene (5(1-methyl-4-[1-methylethenyl]) cyclohexane) in CCl₄ induced liver toxicity in Wistar rats. **Environmental Toxicology**, v. 33, n. 3, p. 361-369, 2017.
- AHMED, M. S.; KHAN, A. U.; KURY, L. T. A.; SHAH, F. A. Computational and pharmacological evaluation of carveol for antidiabetic potential. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. 919, p. 1-9, 2020.
- AL KURY, L. T.; ABDOH, A.; IKBARIAH, K.; SADEK, B.; MAHGOUB, M. In Vitro and In vivo antidiabetic potential of monoterpenoids: an update. **Molecules**, v. 27, n. 1, p. 1-29, 2021.
- ALMEIDA, A. A. C.; SILVA, R. O.; NICOLAU, L. A. D.; DE BRITO, T. V.; DE SOUSA, D. P.; BARBOSA, A. L. D. R.; DE FREITAS, R. M.; LOPES, L. D. S.; MEDEIROS, J. V.; FERREIRA, P. M. P. Physio-pharmacological investigations about the anti-inflammatory and antinociceptive efficacy of (+)-limonene epoxide. **Inflammation**, v. 40, n. 2, p. 511-522, 2017.
- AMINI, R.; ASLE-ROUSTA, M.; AGHAZADEH, S. Hepatoprotective effect of limonene against chronic immobilization induced liver damage in rats. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 393, n. 11, p. 2053-2059, 2020.
- ASHRAFIZADEH, M.; AHMADI, Z.; MOHAMMADINEJAD, R.; KAVIYANI, N.; TAVAKOL, S. Monoterpenes modulating autophagy: A review study. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 126, p. 9-20, 2019.
- AYALA, A.; MUÑOZ, M. F.; ARGUELES, S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. **Oxidative Medicine Cellular Longevity**, v. 2014, p. 1-31, 2014.
- BACANLI, M.; ANLAR, H. G.; AYDIN, S.; ÇAL, T.; ARI, N.; ÜNDEĞER BUCURGAT, Ü.; BAŞARAN, A.A.; BAŞARAN, N. D-limonene ameliorates diabetes and its complications in streptozotocin-induced diabetic rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 110, p. 434-442, 2017.
- BAGHERI, S.; MORADI, M.; GHOLAMI, M.; ASSADOLLAHI, V.; MOHAMMADREZAEI, R. D-limonene in diabetic rats. **Journal of Renal Injury Prevention**, v. 10, n. 3, p. e24, 2021.
- BHATIA, S.; MCGINTY, D.; LETIZIA, C.; API, A. Fragrance material review on dihydrocarveol. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 11, p. S123-S125, 2008.
- BHATTI, J. S.; SEHRAWAT, A.; MISHRA, J.; SIDHU, I. S.; NAVIK, U.; KHULLAR, N.; KUMAR, S.; BHATTI, G. K.; REDDY, P. H. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 184, p. 114-134, 2022.

- BIER, M. C. J.; MEDEIROS, A. B. P.; SOCCOL, C. R. Biotransformation of limonene by an endophytic fungus using synthetic and orange residue-based media. **Fungal Biology**, v. 121, n. 2, p. 137-144, 2017.
- CARDOSO-TEIXEIRA, A. C.; FERREIRA-DA-SILVA, F. W.; PEIXOTO-NEVES, D.; OLIVEIRA-ABREU, K.; PEREIRA-GONÇALVES, Á.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; LEALCARDOSO, J. H. Hydroxyl group and vasorelaxant effects of perillyl alcohol, carveol, limonene on aorta smooth muscle of rats. **Molecules**, v. 23, n. 6, p. 1-13, 2018.
- CARLSSON, A. C. Use of a proximity extension assay proteomics chip to discover new biomarkers associated with albuminuria. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 24, n. 4, p. 340-348, 2017.
- CHAI, X.; CHU, H.; YANG, X.; MENG, Y.; SHI, P.; GOU, S. Metformin increases sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine by reducing CD133+ cell populations and suppressing ERK/P70S6K signaling. **Scientific reports**, v. 5, p. 1-11, 2015.
- COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n.7, p. 377-390, 2020.
- CRASTO, W.; PATEL, V.; DAVIES, M.J.; KHUNTI, K. Prevention of microvascular complications of diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 50, p. 431-455, 2021.
- DAMASKOS, C.; GARMPIIS, N.; KOLLIA, P.; MITSIOPOULOS, G.; BARLAMPA, D.; DROSOS, A.; PATSOURAS, A.; GRAVVANIS, N.; ANTONIOU, V.; LITOS, A.; DIAMANTIS, E. Assessing cardiovascular risk in patients with Diabetes: an update. **Current Cardiology Reviews**, v. 16, p. 266-274, 2020.
- DARENSKAYA, M. A.; KOLESNIKOVA, L. I.; KOLESNIKOV, S. I. Oxidative stress: pathogenetic role in Diabetes Mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 171, n. 2, p. 179-189, 2021.
- DEMIR, S.; NAWROTH, P. P.; HERZIG, S.; EKIM ÜSTÜNEL, B. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications. **Advanced Science (Weinh)**, v. 8, n. 18, p. 1-23, 2021.
- DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes SBD** (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
- FAHEEM, M.; KHAN, A. U.; SHAH, F.A.; LI, S. Investigation of natural compounds for therapeutic potential in streptozotocin-induced diabetic neuroinflammation and neuropathic pain. **Frontier in Pharmacology**, v. 13, p. 1-18, 2022.
- GOPAL, S. S.; LAKSHMI, M. J.; SHARAVANA, G.; SATHAIAH, G.; SREERAMA, Y. N.; BASKARAN, V. Lactucaxanthin - a potential anti-diabetic carotenoid from lettuce (*Lactuca sativa*) inhibits α -amylase and α -glucosidase activity in vitro and in diabetic rats. **Food & Function**, v. 8, n. 3, p. 1124-1131, 2017.

GUARIGUATA, L.; WHITING, D. R.; HAMBLETON, I.; BEAGLEY, J.; LINNENKAMP, U.; SHAW, J. E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 103, p. 137-149, 2014.

GUO, J.; ZHANG, R.; OUYANG, J.; ZHANG, F.; QIN, F.; LIU, G.; ZHANG, W.; LI, H.; JI, X.; JIA, x.; QIN, B.; YOU, S. Stereodivergent synthesis of carveol and dihydrocarveol through ketoreductases/ene-reductases catalyzed asymmetric reduction. **Chem Cat Chem.**, v. 10, p. 5496-5504, 2018.

HABTEMARIAM, S. Antidiabetic potential of monoterpenes: A case of small molecules punching above their weight. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, p. 1-23, 2018.

HAMEED, I.; MASOODI, S. R.; MIR, S. A.; NABI, M.; GHAZANFAR, K.; GANAI, B. A. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 4, p. 598-612, 2015.

HASAN, F. M.; ALSAHLI, M.; GERICH, J. E. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 104, p. 297-322, 2014.

HEIER, J. S.; KOROBELNIK, J. F.; BROWN, D. M.; SCHMIDT-ERFURTH, U.; DO, D. V.; MIDENA, E.; BOYER, D. S.; TERASAKI, H.; KAISER, P. K.; MARCUS, D. M.; NGUYEN, Q. D.; JAFFE, G. J.; SLAKTER, J. S.; SIMADER, C.; SOO, Y.; SCHMELTER, T.; VITTI, R.; BERLINER, A. J.; ZEITZ, O.; METZIG, C.; HOLZ, F. G. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. **Ophthalmology**, v. 123, n. 11, p. 2376-2385, 2016.

INGHODARO, O. M.; AKINLOYE, O. A. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 54, n. 4, p. 287-293, 2018.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes atlas**. 7th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Diabetes atlas**. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017.

KAHALY, G. J.; HANSEN, M. P. Type 1 diabetes associated autoimmunity. **Autoimmun Review**, v. 15, n. 7, p. 644-648, 2016.

KOHL, K. D.; PITMAN, E.; ROBB, B. C.; CONNELLY, J. W.; DEARING, M. D.; FORBEY, J. S. Monoterpenes as inhibitors of digestive enzymes and counter-adaptations in a specialist avian herbivore. **Journal of Comparative Physiology B**, v. 185, n. 4, p. 425-434, 2015.

LATIF, K.; SANEELA, S.; KHAN, A.U. Ameliorative effect of carveol on scopolamine-induced memory impairment in rats. **Iranian Journal Basic Medical Sciences**, v. 25, n. 12, p. 1504-1512, 2022.

- MALIK, I.; SHAH, F. A.; ALI, T.; TAN, Z.; ALATTAR, A.; ULLAH, N.; KHAN, A.; ALSHAMAN, R.; LI, S. Potent natural antioxidant carveol attenuates MCAO-stress induced oxidative, neurodegeneration by regulating the Nrf-2 pathway. **Frontiers in Neuroscience**. v. 14, p. 1-16, 2020.
- MALKO, M. W.; WRÓBLEWSKA, A. The importance of R-(+)-limonene as the raw material for organic syntheses and for organic industry. **Chemik**, v. 70, n. 4, p. 193-202, 2016.
- MARQUES, F. M.; FIGUEIRA, M. M.; SCHMITT, E. F. P.; KONDRATYUK, T. P.; ENDRINGER, D. C.; SCHERER, R.; FRONZA, M. In vitro anti-inflammatory activity of terpenes via suppression of superoxide and nitric oxide generation and the NF-κB signalling pathway. **Inflammopharmacology**, v. 27, p. 281-289, 2018.
- NADEEM, A.; MUMTAZ, S.; NAVEED, A. K.; ASLAM, M.; SIDDIQUI, A.; LODHI, G. M.; AHMAD, T. Gene-gene, gene-environment, gene-nutrient interactions and single nucleotide polymorphisms of inflammatory cytokines. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 4, p. 642-647, 2015.
- NASCIMENTO, G. A.; SOUZA, D. S.; LIMA, B. S.; VASCONCELOS, C. M.; ARAÚJO, A. A.; DURÇO, A. O.; QUINTANS-JUNIOR, L. J.; ALMEIDA, J. R.; OLIVEIRA, A. P.; SANTANA-FILHO, V. J.; BARRETO, A. S. Bradycardic and antiarrhythmic effects of the D-limonene in rats. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, n. 5, p. 925-932, 2019.
- PIZZINO, G.; IRRERA, N.; CUCINOTTA, M.; PALLIO, G.; MANNINO, F.; ARCORACI, V.; SQUADRITO, F.; ALTAVILLA, D.; BITTO, A. Oxidative stress: harms and benefits for human health. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, s.n., p. 1-13, 2017.
- PETERSMANN, A.; MÜLLER-WIELAND, D.; MÜLLER, U. A.; LANDGRAF, R.; NAUCK, M.; FRECKMANN, G.; HEINEMANN, L.; SCHLEICHER, E. Definition, classification and diagnosis of Diabetes Mellitus. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 127, n. S 01, p. 1-7, 2019.
- PETERS, A. L.; HENRY, R. R.; THAKKAR, P.; TONG, C.; ALBA, M. Diabetic ketoacidosis with canagliflozin, a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, v. 39, n. 4, p. 532-538, 2016.
- PRAVEENA, S.; SUJATHA, P.; SAMEERA, K. Trace elements in diabetes mellitus. **Journal of Clinical & Diagnostic Research**, v. 7, n. 9, p. 1863-1865, 2013.
- RAHMAN, Z. U.; AL KURY, L. T.; ALATTAR, A.; TAN, Z.; ALSHAMAN, R.; MALIK, I.; BADSHAH, H.; UDDIN, Z.; KHAN KHALIL, A. A.; MUHAMMAD, N.; KHAN, S.; ALI, A.; SHAH, F. A.; LI, J. B.; LI, S. Carveol a Naturally-Derived Potent and Emerging Nrf2 Activator Protects Against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity. **Frontier in Pharmacology**, v. 28, n.11, p. 621538, 2021.
- RAVICHANDRAN, C.; BADGUJAR, P. C.; GUNDEV, P.; UPADHYAY, A. Review of toxicological assessment of D-limonene, a food and cosmetics additive. **Food and Chemical Toxicology**, v. 120, p. 668-680, 2018.

ROEP, B. O.; THOMAIDOU, S.; VAN TIENHOVEN, R.; ZALDUMBIDE, A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the β -cell (do not blame the immune system?). **Nature Reviews Endocrinology**, v. 17, n. 3, p. 150-161, 2021.

RUFINO, A. T.; RIBEIRO, M.; SOUSA, C.; JUDAS, F.; SALGUEIRO, L.; CAVALEIRO, C.; MENDES, A. F. Evaluation of anti-inflammatory, anti-catabolic and pro-anabolic effects of E-caryophyllene, myrcene and limonene in a cell model of osteoarthritis. **European Journal of Pharmacology**, v. 5, n. 750, p. 141-150, 2015.

SAEEDI, P.; PETERSOHN, I.; SALPEA, P.; MALANDA, B.; KARURANGA, S.; UNWIN, N.; COLAGIURI, S.; GUARIGUATA, L.; MOTALA, A. A.; OGURTSOVA, K.; SHAW, J. E.; BRIGHT, D.; WILLIAMS, R.; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 157, n. 107843, p. 1-10, 2019.

SAH, S. P.; SINGH, B.; CHOUDHARY, S.; KUMAR, A. Animal models of insulin resistance: A review. **Pharmacological Reports**, v. 68, n. 6, p. 1165-1177, 2016.

SHARIFI-RAD, J.; SUREDA, A.; TENORE, G.; DAGLIA, M.; SHARIFI-RAD, M.; VALUSSI, M.; TUNDIS, R.; SHARIFI-RAD, M.; LOIZZO, M.; ADEMILUYI, A.; SHARIFI-RAD, R.; AYATOLLAHI, S.; IRITI, M. Biological activities of essential oils: from plant chemoecology to traditional healing systems. **Molecules**, v. 22, n. 1, p. 1-55, 2017.

SKYLER, J. S.; BAKRIS, G. L.; BONIFACIO, E.; DARSOW, T.; ECKEL, R. H.; GROOP, L.; GROOP, P.; HANDELSMAN, Y.; INSEL, R. A.; MATHIEU, C.; McELVAINE, A. T.; PALMER, J. P.; PUGLIESE, A.; SCHATZ, D. A.; SOSENKO, J. M.; WILDING, J. P. H.; RATNER, R. E. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241-255, 2017.

SILVA, A. A. N.; OLIVEIRA, J. S.; SILVA JUNIOR, V. A. Phytotherapy in reducing glycemic index and testicular oxidative stress resulting from induced diabetes: a review. **Brazilian Journal of Biology**, v. 77, p. 68-78, 2016.

SILVA, R. E. R.; SILVA, A. A.; PEREIRA-DE-MORAIS, L.; ALMEIDA, N. S.; IRITI, M.; KERNTOPF, M. R.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M.; BARBOSA, R. Relaxant effect of monoterpene (-)-carveol on isolated human umbilical cord arteries and the involvement of ion channels. **Molecules**, v. 25, n. 11, p. 1-11, 2020.

SINGLETARY, K. Diet, natural products and cancer chemoprevention. **Journal of Nutrition**, v. 130, p. 4655-4665, 2000.

SOUZA, M. C.; VIEIRA, A. J.; BESERRA, F. P.; PELLIZZON, C. H.; NÓBREGA, R. H.; ROZZA, A. L. Gastroprotective effect of limonene in rats: Influence on oxidative stress, inflammation and gene expression. **Phytomedicine**, v. 53, p. 37-42, 2019.

TAO, N.; CHEN, Y.; WU, Y.; WANG, X.; LI, L.; ZHU, A. The terpene limonene induced the green mold of citrus fruit through regulation of reactive oxygen species (ROS) homeostasis in *Penicillium digitatum* spores. **Food Chemistry**, v. 277, p. 414-422, 2019.

TAN, X. C.; CHUA, K. H.; RAVISHANKAR, R. M.; KUPPUSAMY, U. R. Monoterpenes: Novel insights into their biological effects and roles on glucose uptake and lipid metabolism in 3T3-L1 adipocytes. **Food Chemistry**, v. 196, p. 242-250, 2016.

TRAN, L.; ZIELINSKI, A.; ROACH, A. H.; JENDE, J. A.; HOUSEHOLDER, A. M.; COLE, E. E.; ATWAY, S. A.; AMORNYARD, M.; ACURSI, M. L.; SHIEH, S. W.; THOMPSON, E. E. Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes: Oral Medications. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 49, p. 540-556, 2015.

TOMMERDAHL, K. L.; SHAPIRO, A. L. B.; NEHUS, E. J.; BJORNSTAD, P. Early microvascular complications in type 1 and type 2 diabetes: recent developments and updates. **Pediatric Nephrology**, v. 37, n. 1, p. 79-93, 2022.

VIEIRA, A. J.; BESERRA, F. P.; SOUZA, M. C.; TOTTI, B. M.; ROZZA, A. L. Limonene: Aroma of innovation in health and disease. **Chemico-Biological Interactions**, v. 283, p. 97-106, 2018.

WEN, S.; WANG, C.; GONG, M.; ZHOU, L. An overview of energy and metabolic regulation. **Science China Life Sciences**, v. 62, n. 6, p. 771-790, 2019.

WHO. World Health Organization. **Global report on diabetes** [Internet]. Geneva; 2020.

YARIBEYGI, H.; SATHYAPALAN, T.; ATKIN, S. L.; SAHEBKAR, A. Molecular mechanisms linking oxidative stress and Diabetes Mellitus. **Oxidative Medicine Cellular Longevity**, v. 2020, p. 1-13, 2020.

YU, L.; YAN, J.; SUN, Z. D-limonene exhibits anti-inflammatory and antioxidant properties in an ulcerative colitis rat model via regulation of iNOS, COX-2, PGE2 and ERK signaling pathways. **Molecular Medicine Reports**, v. 15, n. 4, p. 2339-2346, 2017.