

Schinus terebinthifolius* Raddi: uma revisão bibliográfica associada a um estudo *in silico

***Schinus terebinthifolius* Raddi: a literature review associated with an *in silico* study**

Schinus terebinthifolius* Raddi: una revisión bibliográfica asociada a un estudio *in silico

Recebido: 19/08/2022 | Revisado: 09/09/2022 | Aceito: 11/09/2022 | Publicado: 19/09/2022

Hanna de Oeiras Ramos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1643-4535>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: oeiras.hanna@gmail.com

Gleison Gonçalves Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3682-7945>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: gleisonhist@gmail.com

Dayse Lúcia do Nascimento Brandão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0633-6069>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: daysena_25@yahoo.com.br

Maria Fani Dolabela

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: fanidolabela20@gmail.com

Resumo

O presente trabalho reuniu na literatura estudos acerca das atividades biológicas da *Schinus terebinthifolius* e avaliou possíveis características físico-químicas, farmacocinéticas e de toxicidade de moléculas isoladas desta espécie. Inicialmente, se realizou uma ampla revisão de literatura, por meio das bases de dados: Google Acadêmico, Portal de Periódicos Capes, SciELO e PubMed, com os descritores: “*Schinus terebinthifolius* Raddi”, “propriedades farmacológicas”, “compostos isolados”, incluindo estudos publicados em português e inglês entre os anos de 2001 a 2022. As moléculas selecionadas foram desenhadas no *software* MarvinSketch e submetidas aos programas PreADMET e Protox II. Em relação aos estudos biológicos, a literatura revelou que a *S. terebinthifolius* apresenta as atividades: anti-inflamatória, cicatrizante, antiulcerativa, antibacteriana, antifúngica, antioxidante, anti-histamínica, larvicida, inseticida e repelente. Os estudos químicos apontaram que a *S. terebinthifolius* possui uma quantidade expressiva de terpenos, especialmente monoterpenos e sesquiterpenos. Foram selecionadas as moléculas: limoneno, α -pineno, β -pineno, α -felandreno, δ -3-careno, germacreno D, mirceno e o-cimeno. A literatura referente a *S. terebinthifolius* demonstra como esta planta possui um extenso arcabouço de atividades. Foi observado que as moléculas apresentaram vantagens e desvantagens em parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos. De modo geral, todas as moléculas seguiram a regra de Lipinski, e todas se mostraram tóxicas para algas, Medaka e hERG, enquanto que a imunotoxicidade só foi positiva para o mirceno. Considerando o desempenho regular nos demais parâmetros, e o baixo potencial inibitório para as CYP's, as moléculas mais promissoras são α -pineno e δ -3-careno. Entretanto, novos estudos de toxicidade são importantes.

Palavras-chave: Aroeira; Terpenos; Propriedades farmacológicas.

Abstract

The present work gathered studies in the literature about the biological activities of *Schinus terebinthifolius* and evaluated possible physicochemical, pharmacokinetic, and toxicity characteristics of molecules isolated from this species. Initially, a broad literature review was conducted using the following databases: Google Scholar, Portal de Periódicos Capes, SciELO and PubMed, with the descriptors: "*Schinus terebinthifolius* Raddi", "pharmacological properties", "isolated compounds", including studies published in Portuguese and English between the years 2001 and 2022. The selected molecules were designed in MarvinSketch software and submitted to PreADMET and Protox II software. Regarding the biological studies, the literature revealed that *S. terebinthifolius* has the activities: anti-inflammatory, wound healing, anti-ulcer, antibacterial, antifungal, antioxidant, antihistaminic, larvicidal, insecticidal, and repellent. The chemical studies showed that *S. terebinthifolius* has a significant amount of terpenes, especially monoterpenes and sesquiterpenes. The following molecules were selected: limonene, α -pinene, β -pinene, α -felandrene, δ -3-carene, germacrene D, myrcene, and o-cymene. The literature concerning *S. terebinthifolius* demonstrates how this plant has an extensive framework of activities. It was observed that the molecules presented advantages and disadvantages in physicochemical, pharmacokinetic and toxicological parameters. In general, all

molecules followed Lipinski's rule, and all molecules were toxic to algae, Medaka and hERG, whereas immunotoxicity was only positive for myrcene. Considering the regular performance in the other parameters, and the low inhibitory potential for CYP's, the most promising molecules are α -pinene and δ -3-carene. However, further toxicity studies are important.

Keywords: Aroeira; Terpenes; Pharmacological properties.

Resumen

El presente trabajo reunió en la literatura estudios sobre las actividades biológicas de *Schinus terebinthifolius* y evaluó las posibles características fisicoquímicas, farmacocinéticas y de toxicidad de las moléculas aisladas de esta especie. Inicialmente, se realizó una amplia revisión bibliográfica utilizando las siguientes bases de datos: Google Scholar, Portal de Periódicos Capes, SciELO y PubMed, con los descriptores: "*Schinus terebinthifolius* Raddi", "propiedades farmacológicas", "compuestos aislados", incluyendo estudios publicados en portugués e inglés entre los años 2001 y 2022. Las moléculas seleccionadas fueron diseñadas en el software MarvinSketch y se sometieron a los programas PreADMET y Prottox II. En cuanto a los estudios biológicos, la literatura reveló que *S. terebinthifolius* presenta las siguientes actividades: antiinflamatoria, cicatrizante, antiulcerosa, antibacteriana, antifúngica, antioxidante, antihistamínica, larvívica, insecticida y repelente. Los estudios químicos mostraron que *S. terebinthifolius* tiene una cantidad significativa de terpenos, especialmente monoterpenos y sesquiterpenos. Se seleccionaron las siguientes moléculas: limoneno, α -pineno, β -pineno, α -felandreno, δ -3-careno, germacreno D, mirceno y o-cimeno. La literatura sobre *S. terebinthifolius* demuestra cómo esta planta tiene un amplio marco de actividades. Se observó que las moléculas presentaron ventajas y desventajas en parámetros fisicoquímicos, farmacocinéticos y toxicológicos. En general, todas las moléculas siguieron la regla de Lipinski y todas fueron tóxicas para las algas, Medaka y hERG, mientras que la inmunotoxicidad solo fue positiva para el mirceno. Considerando el desempeño regular en los demás parámetros y el bajo potencial inhibidor de CYP, las moléculas más prometedoras son el α -pineno y el δ -3-careno. Sin embargo, es importante realizar más estudios de toxicidad.

Palabras clave: Aroeira; Terpenos; Propiedades farmacológicas.

1. Introdução

A *Schinus terebinthifolius* Raddi (família Anacardiaceae), conhecida popularmente como “aroeira”, “aroeira-vermelha”, “aroeira-da-praia” e “pimenta-rosa” (Bilhalva, 2015), descoberta no Perú e se distribui pela na Europa, Ásia e em alguns países da América, incluindo todo território brasileiro (Oliveira et al., 2013).

A *S. terebinthifolius* é utilizada pela medicina popular para diversos fins terapêuticos: tratamento de tosse, bronquite, cistite, uretrite, blenorragia, diarreia ou constipação intestinal. Além de ser utilizada para tratar febre e outros processos inflamatórios (Costa, 2011). Desta espécie foram isolados os compostos em sua maioria da classe dos monoterpenos, seguido dos sesquiterpenos nos óleos do fruto (Nenaah et al., 2021) e flavonoides em extratos da folha (Silva et al., 2017)

Alguns estudos confirmaram atividades biológicas, tais como: anti-inflamatório (Balén, 2015), antibacteriano (Soares et al., 2007) e antifúngico (Freires et al., 2011), antioxidante (Santos, 2017), anti-histamínico (Nunes, 2012; Nunes et al., 2017) e antileishmania (Lima & Cortez, 2015). Em síntese, além dos usos populares, existem estudos que confirmam o potencial farmacológico da espécie, logo, faz-se necessário avaliar os possíveis compostos responsáveis por tais atividades bem como as suas características físico-químicos, farmacocinéticas e toxicológicas.

As ferramentas de estudo *in silico* se mostram amplamente vantajosas quando comparados as pesquisas *in vitro* e *in vivo* que demandam maiores recursos, materiais e humanos. Outra vantagem atrelada aos estudos *in silico* é possibilidade de selecionar rapidamente moléculas promissoras e descartar aquelas que apresentem um perfil classificado como inadequado (Moda, 2007). O presente estudo, através da predição *in silico*, avaliou as possíveis características físico-químicas, farmacocinéticas e toxicidade de terpenos presentes em *S. terebinthifolius*.

2. Metodologia

Para selecionar as moléculas, foi realizada inicialmente uma ampla revisão bibliográfica visando identificar os compostos isolados e também foram selecionados estudos de avaliação das atividades biológicas da espécie. Esta busca foi desenvolvida por meio das bases de dados: Google Acadêmico, Portal de Periódicos Capes, *Scientific Eletronic Library Online*

(SciELO) e PubMed da *National Library of Medicine*.

Para as coletas de dados bibliográficos utilizou-se dos seguintes descritores: “*Schinus terebinthifolius* Raddi”, “propriedades farmacológicas”, “compostos isolados”, “pharmacological properties”, “isolated compounds”. Foram incluídos estudos publicados em português e inglês entre os anos de 2001 a 2022, que estiveram disponíveis na íntegra e que retratassem a temática.

Para a seleção dos compostos foram adotados os seguintes critérios: inicialmente, considerou-se as classes de compostos citados com maior frequência em estudo realizado com a *S. terebinthifolius*. Em seguida, avaliou-se quais os compostos que foram citados com maior frequência e se estes eram majoritários. Para a realização do estudo *in silico*, foram utilizados os seguintes programas: MarvinSketch (22.11 Copyright© 1998–2022), para o desenho das estruturas químicas; PreADMET (versão 2.0, Copyright© 2005-2017), para as previsões farmacocinéticas, físico-químicos e toxicológicas e ProTox-II (versão 2021) para predição de toxicidade oral.

Os estudos físico-químicos se fundamentaram nas regras de Lipinski (regra dos 5), nos quais se estabelece que uma molécula, para ser considerada uma boa candidata a fármaco deve obedecer a 4 critérios: Log P menor ou igual a 5, Massa Molecular menor ou igual a 500, aceptores de ligação de Hidrogênio menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 5 (Cordeiro & Kachroo, 2020).

A permeabilidade em células Caco2 e MDCK, onde as moléculas com permeabilidade >70 nm/sec foram consideradas de alta permeabilidade, 4-70 nm/sec de média permeabilidade e <4 nm/sec de baixa permeabilidade (Yazdanian et al., 1998). Os parâmetros de absorção intestinal (HIA) foram estimados considerando os valores de 0-20% (baixa absorção), 20-70% (absorção moderada) e de >70% (absorção elevada) (Yee, 1997).

Quanto a distribuição, o programa classifica como forte as substâncias que se ligam a >90% à albumina, e moderada a fraca quando as ligações ficam abaixo dos 90%. Quanto a capacidade de uma substância de permear a BHE, considera-se que >2,0 a molécula pode atravessar livremente a BHE, e entre 2,0-1,0 atravessa de forma reduzida ou não atravessa (Ajay et al., 1999).

O parâmetro metabolismo analisado pelo programa busca estimar se a substância sofre metabolismo de fase 1, e se inibe alguma CYP e qual, ou quais. Quanto maior o número de CYP que sofrem inibição, maior o grupo de fármacos que sofrerão interferência no seu metabolismo, corroborando para o aumento de efeitos tóxicos. Dessa forma, é de interesse que não ocorra a inibição da CYP, especialmente da CYP 3A4 e CYP 2C9, para que não haja interferência no metabolismo de outros fármacos (Dolabela et al., 2018).

Quanto aos estudos de toxicidade, foram empregados os seguintes valores: toxicidade em algas - serão tóxicos < 1 mg/L e não tóxicos > 1 mg/L; toxicidade em *Daphnia sp* - tóxico < 0,22 µg/mL e não tóxico > 0,22 µg/mL; toxicidade em peixes Medaka - muito tóxico < 1 mg/L, tóxico entre 1-10 mg/L, prejudiciais entre 10-100 mg/L e não tóxico > 100 mg/L (PreADMET, 2022).

No estudo de toxicidade oral foi utilizando *Software* ProTox II, e baseado na dose letal 50% (DL₅₀) foi realizada a classificação deste potencial: classe I- fatal se ingerido, DL₅₀ ≤ 5mg/kg; classe II- fatal se ingerido, DL₅₀ entre 5 a 50mg/kg; classe III- tóxico se ingerido, DL₅₀ entre 50 a 300 mg/kg; classe IV- nocivo se ingerido, DL₅₀ entre 300 a 2000 mg/kg; classe V- pode ser prejudicial se ingerido DL₅₀ entre 2000 a 5000 mg/kg; classe VI- não tóxico, DL₅₀ ≥ 5000 mg/kg (DRWAL et al. 2014). Foram também avaliados outros pontos da toxicidade, como: hepatotoxicidade e imunotoxicidade.

3. Resultados e Discussão

3.1 Estudos químicos e biológicos com *S. terebinthifolius*

Estudo realizado com óleo essencial obtido dos frutos de *S. terebinthifolius* detectou expressividade de compostos terpênicos, verificando a presença dos seguintes metabolitos: α -tujeno, α -pineno, sabineno, β -pineno, β -mirceno iso-silvestreno, α -felandreno, δ -3-careno, α -terpineno, P-cimeno, limoneno, β -felandreno, (*E*)- β -Ocimeno, γ -terpineno, α -terpinoleno, *cis-p*-Menth-2-en-1-ol, *trans-p*-mentha-2-en-1-ol, pinocarvona, borneol, terpinen-4-ol, α -terpineol, *trans*-piperitol, δ -elemeno, α -cubebeno, α -ilangeno, α -copaeno, β -patchouleno, γ -elemeno, sativeno longifoleno, β -cariofileno, β -gurjuneno, aromadendreno, allo-aromadendreno, germacreno D, *cis*- β -guaieno, biciclogermacreno, γ -cadineno, δ -cadineno, germacreno B, espatulenol, óxido de cariofileno, γ -muuroleno, α -muuroleno, γ -cadinol e β -eudesmol. Dos quais foram citados como majoritários: α -pineno, δ -3-careno, α -felandreno e limoneno (Nenaah et al., 2021).

Estudos anteriores, que de forma semelhante foram conduzidos utilizando o óleo essencial do fruto de *S. terebinthifolius*, e que também utilizaram a Cromatografia Gasosa (CG), já haviam identificado parte destes metabólitos, apontando ainda, outros quatro metabólitos como majoritários: β -pineno, germacreno D, mirceno e o-cimeno (Cole, 2008; Alves, 2015).

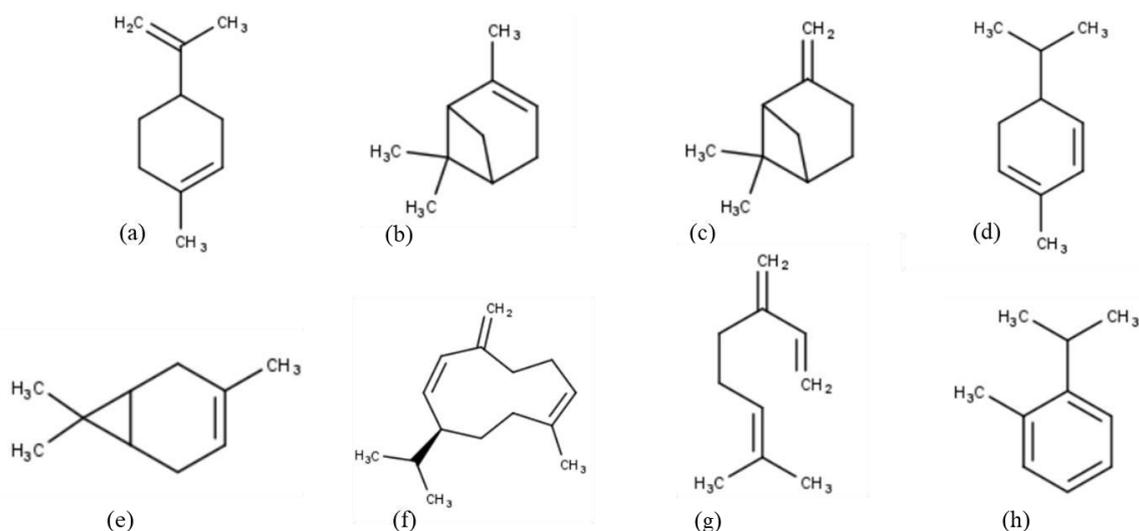
Uma pesquisa com o óleo essencial extraído das folhas de *S. terebinthifolius*, verificou a presença de 69 terpenos isolados, dos quais foram descritos como majoritários os seguintes compostos: β -pineno, α -terpineol, β -elemeno, (*E*)-cariofileno, germacreno-D, biciclogermacreno, epi- α -muurolol, δ -cadineno, α -cadinol (Clemente, 2006). Entretanto, análises mais recentes do óleo da folha de aroeira indicaram predominância de outros metabólitos: limoneno, *cis*-ocimeno, β -ocimeno e β -cariofileno (Chaves, 2008); germacreno D, biciclogermacreno, β -longipineno, α -pineno e β -pineno (Santana et al., 2012).

Quanto ao extrato etanólico obtido das folhas de *S. terebinthifolius*, através do método de turbo-extração, e posteriormente submetido a uma extração líquido-líquido usando hexano (1:2), quando analisado em CG indicou a presença predominante de: α -pineno, limoneno, careno e felandreno, além de indicar a presença de mirceno, δ -elemeno, α -cubebeno, γ -cadineno e α -copaeno de forma menos expressiva (Carneiro et al., 2017). Outros metabólitos também foram identificados a partir do extrato etanólico das folhas e de suas frações, como: galato de etila, miricetrina, quercitrina, galato de metila, miricetina (Ceruks et al., 2007). Enquanto que em pesquisas com o extrato metanólico das folhas, além destes encontrados no extrato etanólico, foram relatadas a presença de outros dois flavonoides, a robustaflavona e a luteolina (Balén, 2015; Silva et al., 2017).

Apesar da escassez de estudos que explorem os compostos presentes na casca de *Schinus terebinthifolius*, um estudo identificou a presença de ácido gálico em extrato etanólico com as cascas da aroeira (Carvalho et al., 2009) enquanto outro estudo, que também utilizou o extrato etanólico das cascas da aroeira, verificou a presença da luteolina e agathisflavona (Heringer et al., 2007) não havendo indicação de quais possam ser os compostos majoritários para essa parte da planta.

Dada a recorrência na literatura em destacar e enfatizar a predominância dos terpenos, especialmente em óleos essenciais de folhas e frutos de *S. terebinthifolius*, mas também no extrato etanólico das folhas dessa espécie, os metabólitos selecionados foram: limoneno, α -pineno, β -pineno, α -felandreno, δ -3-careno, germacreno D, mirceno e o-cimeno (Figura 1).

Figura 1: estrutura de compostos majoritários encontrados no óleo essencial de *S. terebinthifolius*.



Legenda: (a) limoneno; (b) α -pineno; (c) β -pineno; (d) α -felandreno; (e) δ -3-careno; (f) germacreno D; (g) mirceno; (h) o-cimeno. Fonte: Autores.

Ao que se refere as atividades biológicas da espécie, estudos que utilizaram o extrato metanólico obtido das folhas de *S. terebinthifolius*, empregando o modelo de indução de edema por carragenina em ratos, teve um efeito inibitório na dose de 100mg/kg. Além disso, foram isolados deste extrato os seguintes compostos isolados: 1,2,3,4,6-pentagaloi-O- β -glucopiranosídeo (derivado do galato de metila) e robustaflavona. Entretanto, as atividades anti-inflamatória, analgésica e antiedematogênica não foram avaliadas para estes compostos isolados (Balén, 2015; Silva et al., 2017; Feriani et al., 2020).

Concebendo que a cicatrização é um fenômeno que envolve o processo inflamatório, esta atividade também pôde ser observada em um estudo com o extrato hidroalcolólico da entrecasca da *S. terebinthifolius*, onde também se observou o efeito cicatrizante na concentração de 100mg/kg (Coutinho et al., 2006).

Em busca de identificar se a *S. terebinthifolius* possui efeito antiulcerativo, um experimento com o extrato obtido pelo decocto das cascas foi administrado nas em diferentes concentrações (3, 6, 12, 25, 50, 100, 200 e 300 mg/kg). Os ratos foram submetidos a baixas temperaturas para a indução de úlcera gástrica, onde a partir da concentração de 50mg/kg, foi constatado um marcante efeito gastroprotetor diante de úlceras provocadas por estresse (Carlini et al., 2010).

O extrato alcóólico das folhas de *S. terebinthifolius* e suas frações obtidas com solvente em diferentes polaridades foram avaliados pelo método de microdiluição, contra as bactérias: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, onde se observou as melhores concentrações inibitórias mínimas (CIM). A fração acetato de etila foi ativa para as *E. faecalis* (CIM = 31,25 μ g/mL), *S. aureus*, *P. aeruginosa* (CIM = 62,5 μ g/mL) e mostrou menos promissora para o *B. subtilis* (CIM = 250 μ g/mL). Entretanto o extrato etanólico mostrou-se ativo em *E. coli* e *E. faecalis* (CIM = 62,5 μ g/mL) e apresentou um menor potencial para *S. aureus* e *P. aeruginosa* (CIM = 125 μ g/mL). As demais frações, hexano, butanol e aquosa, mostraram-se menos promissoras para estas bactérias (Salvi, 2009). O óleo essencial do fruto da *S. terebinthifolius* foi avaliado em linhagens de *S. aureus* através do teste de microdiluição, no qual a CIM foi de 0,5% (Santos et al., 2020).

Extratos de diferentes polaridades (acetato de etila, éter etílico, clorofórmio, metanol e hexano) obtidos dos frutos e folhas de *S. terebinthifolius* foram submetidos ao teste de microdiluição para avaliar a atividade diante dos microrganismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* e *Staphylococcus sp.* Os extratos metanólicos das folhas e frutos mostrou-se o mais promissor para a atividade antibacteriana (Bilhalva, 2015).

A atividade antimicrobiana foi comprovada em testes que empregaram diversos modelos. Em um estudo que avaliou a ação da tintura da casca da *S. terebinthifolius*, frente a *Streptococcus mutans* para descontaminação de escovas dentais, foi constatado que a tintura da casca possui efeito contra *S. mutans* em diluições de até 1:8, e com redução de aproximadamente 98,1% das unidades formadoras de colônias (UFC) quando comparado ao controle negativo (Soares et al., 2007).

Em um estudo que avaliou o tratamento de gengivite crônica em seres humanos por meio de bochechos com o extrato hidroalcolico obtido das folhas, sendo observada a redução dos índices de crescimento de placa bacteriana e de sangramento gengival (Lins et al., 2013). Resultados semelhantes foram encontrados em um ensaio com *S. mutans* e *Candida albicans*, desta vez com extratos de éter de petróleo e metanol das folhas, demonstrando que em concentrações entre 0.0035 e 8 mg/mL esses extratos possuem atividade antiaderente a formação de biofilme. Ao inibir a formação do biofilme, previne-se a gengivite e periodontites (Barbieri et al., 2014).

Outro estudo avaliou a atividade antimicrobiana de *D. terebinthifolius*, em ensaio clínico com mulheres com suspeita e diagnóstico de vaginose bacteriana. As mulheres foram tratadas com um gel produzido a partir do extrato hidroalcolico de aroeira (300mg), resultando em uma taxa de cura de cerca de 84% das pacientes sintomáticas, bem como na melhora da microbiota natural da vagina, o que possibilita a diminuição de infecções recorrentes (Amorim & Santos, 2003).

A atividade antifúngica de tinturas da casca de *S. terebinthifolius* (100mg/mL) foi avaliada contra *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* em teste em difusão em ágar. Para todos os fungos testados o halo de inibição da tintura foi similar ao controle positivo, Nistatina (Freires et al., 2011). Esta tintura também se mostrou efetiva no tratamento de indivíduos usuários de próteses dentárias removíveis que desenvolveram candidíase associada ao uso de próteses. Nesse estudo, os pacientes foram orientados a realizar a higiene rotineira da boca e da prótese, e em seguida aplicar um spray preparado a partir da tintura da casca (20%) tanto na prótese quanto na região palatal, o que resultou na taxa de eliminação fúngica em 77% dos pacientes, além da eliminação de processos inflamatórios associados ao uso de próteses (Soares et al., 2010).

Os extratos etanólicos obtidos das sementes (EES), cascas (EECS), caule (EECA) e folhas (EEFO) da *S. terebinthifolius*, obtidos por Soxhlet, foram submetidos a avaliação da atividade antioxidante através do ensaio DPPH. Todos os extratos apresentaram atividade antioxidante (EES: 60,56%; EECS: 83,80%; EECA: 81,10%; EEFO: 76,27%). Também, foram obtidos extratos de mesmas polaridades por maceração obtendo resultado similar EECS: 81,25% ao extrato obtido em Soxhlet ou inferiores (EES: 54,58%; EECA: 59,56%; EEFO: 22,35) (Costa, 2011).

As tinturas obtidas das cascas e folhas de *S. terebinthifolius* foram submetidas a avaliação da atividade antioxidantes pelo método de captação de DPPH, em concentrações de 1000, 500, 250, 125, 100 e 50 µg/ml. Em todas as concentrações, a tintura obtida das cascas mostrou-se mais promissora que a amostra teste (BHT). Entretanto, a tintura obtida das folhas, nas concentrações de 50 e 100 µg/ml apresentou uma atividade antioxidante inferior a amostra teste (Silva, 2018).

O extrato etanólico das cascas (dose: 100, 200 e 400mg/kg) apresentou um efeito dose-dependente em ratos que sofreram de edema de pata induzida por histamina, com inibição máxima de 95,1% na concentração de 400mg/kg (Nunes, 2012; Nunes et al., 2017). Além disso, foi avaliada a atividade antipromastigota do óleo essencial dos frutos de *S. terebinthifolius* de *Leishmania amazonensis* (CI₅₀= 42,4µg/mL), *L. brasiliensis* (CI₅₀= 44,1µg/mL) e *L. infantum* (CI₅₀= 53µg/mL), sendo este promissor para as três espécies. Ainda foi avaliada a atividade contra a forma amastigota de *L. infantum* (CI₅₀= 46,12µg/mL), sendo observada uma atividade próxima a forma promastigota (Lima & Cortez, 2015).

Como larvicida frente a *Aedes aegypti* o extrato etanólico de *S. terebinthifolius* apresentou CI₅₀: 117,34 µg/mL. Neste extrato foram detectados: 30,37% de δ-3-careno, 17,44% de limoneno e 12,60% de α-felandreno (Cole, 2008). Além disso, é possível que o extrato haja sobre o aparelho digestivo da larva e do mosquito, causando danos irreversíveis que levam a morte dos mesmos, o que colabora com a hipótese de que esse pode ser usado como agentes larvicidas biodegradáveis. O δ-3-careno, apresentou ação larvicida na concentração de 10,7 µg/mL, (Cole, 2008; Vasconcelos, 2014).

Como inseticida e repelente o extrato de *S. terebinthifolius* se mostrou ativo nas concentrações de 28,80 µg/mL e 2,39% (p/p), respectivamente. Esta atividade pode estar relacionada aos compostos terpênicos, que podem agir através de múltiplos mecanismos de ação, como inibição da acetilcolinesterase, inibição do citocromo P450 monooxigenase-dependente, ação sobre o sistema octopaminérgico (Cole, 2008).

3.2 Estudos *in silico*

Dos parâmetros físico-químicos, a massa molecular foi praticamente o mesmo entre as moléculas testadas, com a de Germacreno D se destacando devido apresentar uma discrepância quando comparada as demais, o que pode ser explicado pelo fato de a Germacreno D ser uma molécula de sesquiterpenos, enquanto as outras são moléculas de monoterpenos, o que a torna estruturalmente maior e consequentemente com maior massa (Tabela 01).

Quando submetidos a Regra de Lipinski, que propõe os parâmetros para que uma molécula seja considerada um bom candidato a fármaco, ela deve possuir Log P inferior a 5, número de doadores de ligação de hidrogênio menores ou igual a 10, número de aceptores de ligação de hidrogênio menor ou igual a 5, e peso molecular de até 500, podendo haver desvio de apenas um destes parâmetros (Cordeiro & Kachroo, 2020). Sendo assim, todas as formas consideradas aptas pela regra de Lipinski (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados dos parâmetros físico-químicos das moléculas isoladas de *S. terebinthifolius*.

Compostos	Massa molecular g/mol	Log P	Solubilidade	NºALH	NºDLH	Lipinski
Limoneno	136,23	3,37	Moderada	0	0	Apto
α-Pineno	136,23	3,14	Moderada	0	0	Apto
β-Pineno	136,23	3,42	Alta	0	0	Apto
α-Felandreno	136,23	2,97	Alta	0	0	Apto
δ-3-Careno	136,23	3,42	Moderada	0	0	Apto
Germacreno D	204,35	4,26	Moderada	0	0	Apto
Mirceno	136,23	3,43	Alta	0	0	Apto
Orto-cimeno	134,22	3,56	Moderada	0	0	Apto

Legenda: massa molecular ≤ 500; Log P ≤ 5; solubilidade em meio aquoso; Nº ALH = número de aceptores de ligação de hidrogênio ≤ 10; Nº ADH = número de doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5. Fonte: Autores.

Para a realização do teste de absorção, o programa PreADMET foram utilizadas as células Caco2, e células MDCK (Madin-Darby canine kidney). As Caco2 são células obtidas a partir do adenocarcinoma de cólon humano, enquanto que as MDCK são provenientes de rins de cães (Menezes, 2009). Os resultados demonstraram que todas as moléculas apresentam alta absorção para MDCK e média absorção para Caco2 (Tabela 02), indicando que a absorção é mais considerável nos rins quando comparada a absorção por parte do intestino grosso.

Da mesma forma, todas as moléculas apresentaram alta HIA (Human intestinal absorption), ou seja, alta absorção pelo trato gastrointestinal (Tabela 2). Considerando que o HIA ideal de um fármaco está diretamente ligado a absorção intestinal do fármaco e, consequente, com a via de administração oral. Baseado nesse parâmetro, pode-se sugerir que estas moléculas possam ser candidatas a futuros fármacos de administração oral (Pinheiro et al., 2022).

Ao que se refere a distribuição, com exceção do o-cimeno todas as outras moléculas se ligaram 100% às proteínas plasmáticas (Tabela 2), o que também foi observado e discutido por Dolabela et al (2018) que propôs que o a razão para este resultado seria possivelmente porque terpenos possuem uma estrutura bastante parecida com hormônios sexuais, que por sua

vez se ligam fortemente Globulina Transportadora de Hormônios Sexuais, fazendo com que essa semelhança seja interpretada de forma exacerbada pelo programa utilizado, já que o programa se utiliza da comparação de um banco de dados limitados, incapaz de diferenciar estruturas como algumas semelhanças. Além disto, estas características de semelhança com os hormônios humanos e presença de anéis esteroidais facilitam a permeabilidade destas, permitindo com que sejam altamente permeáveis à barreira hematoencefálica (Dolabela et al., 2018).

Sobre o metabolismo, todas as moléculas são metabolizadas pela CYP3A4, sendo α -felandreno e o-cimeno fracamente metabolizados, e esse metabolismo se dá devido a lipofilicidade das moléculas e a tendência que elas possuem em permanecer no organismo. Quanto a inibição de enzimas citocromo, α -pineno inibe somente CYP2C9, δ -3-careno inibe CYP2C19, β -pineno que inibe CYP2C19 e CYP3A4, que untos a CYP2C9 sofrem inibição por O-cimeno. As demais inibem CYP2C9 e CYP2C19 (Tabela 1).

Tabela 2: Resultados das predições farmacocinéticas das moléculas isoladas de *S. terebinthifolius*.

Composto	Absorção			Distribuição		Metabolismo	
	MDCK	Caco2	HIA	PP	BHE	Fase I	Inibição
Limoneno	Alta	Média	Alta	100	Alta	CYP 3A4	CYP 2C19 CYP 2C9
α -Pineno	Alta	Média	Alta	100	Alta	CYP 3A4	CYP 2C9
β -Pineno	Alta	Média	Alta	100	Alta	CYP 3A4	CYP 2C19 CYP 3A4
α -Felandreno	Alta	Média	Alta	100	Alta	Fracamente	CYP 2C19 CYP 2C9
δ -3-Careno	Alta	Média	Alta	100	Alta	CYP 3A4	CYP 2C19
Germacreno D	Alta	Média	Alta	100	Alta	CYP 3A4	CYP 2C19 CYP 2C9
Mirceno	Alta	Média	Alta	100	Alta	CYP 3A4	CYP 2C19 CYP 2C9
Orto-cimeno	Alta	Média	Alta	83	Alta	Fracamente	CYP 2C19 CYP 2C9 CYP 3A4

Legenda: Permeabilidade Caco2 e MDCK= (>70 nm/sec) alta permeabilidade, (4-70 nm/sec) média permeabilidade, (<4 nm/sec) baixa permeabilidade; Absorção intestinal= (70-100%) alta absorção, (20-70%) absorção moderada, (0-20%) mal absorvida; Ligação às proteínas plasmáticas = (>90%) fortemente, (<90%) fracamente; Distribuição na Barreira hematoencefálica= (>2,0) alta distribuição, (2,0-0,1) média distribuição, (>1,0) baixa distribuição. Fonte: Autores.

Em relação a toxicidade, todas foram consideradas tóxicas para algas, não tóxica para o crustáceo *Daphnia sp.*, e muito tóxicos para o peixe Medaka (Tabela 03). A toxicidade avaliada a partir das algas é mensurada somente pela morte, sendo assim capaz de indicar somente a toxicidade aguda das moléculas (PreADMET, 2022). No presente estudo, as moléculas não foram tóxicas para a *Daphnia sp.*, neste modelo averígua-se a toxicidade aguda e subcrônica (Ferreira et al., 2020). Também, os compostos foram tóxicos para o peixe Medaka sugerindo que os compostos possam apresentar toxicidade crônica (Chagas et al., 2022).

Diante da análise que avalia carcinogenicidade em ratos, os resultados só não foram positivos para α -pineno, δ -3-careno e o-cimeno, enquanto que o efeito carcinogênico em camundongos se mostrou negativo para outras três moléculas, limoneno, β -pineno e mirceno, entretanto, α -felandreno e germacreno D foram carcinogênicos tanto para ratos, quanto para camundongos. Já para o teste de mutagenicidade, todas as moléculas foram classificadas pelo programa como mutagênicas (Tabela 3).

O hERG (*ether-a-go-go gene*), gene que codifica a formação de canais condutores de potássio K⁺, muito importante para o fenômeno de repolarização ventricular, o que indica que a inibição desse gene está relacionada ao surgimento de cardiopatias graves (Tu et al., 2008). Sendo assim, se observa que todas as estruturas demonstraram exercer médio risco de efeito inibitório do gene hERG (Tabela 3).

Tabela 3: predição de eventos tóxicos de moléculas isoladas de *S. terebinthifolius*.

Compostos	Modelos			Carcinogênico		Mutagênico	hERG
	Algas	<i>Daphnia sp</i>	Medaka	Ratos	Camundongos	AMES	
Limoneno	+	-	+++	+	-	+	++
α -Pineno	+	-	+++	-	+	+	++
β -Pineno	+	-	+++	+	-	+	++
α -Felandreno	+	-	+++	+	+	+	++
δ -3-Careno	+	-	+++	-	+	+	++
Germacreno D	+	-	+++	+	+	+	++
Mirceno	+	-	+++	+	-	+	++
Orto-cimeno	+	-	+++	-	+	+	++

Legenda: Modelos animais= (-) não tóxico, (+) tóxico, (+++) muito tóxico; Carcinogênico= (+) positivo, (-) negativo; Mutagênico= (+) positivo, (-) negativo; hERG= (-) sem risco, (+) baixo risco, (++) médio risco, (+++) alto risco. Fonte: Autores.

Por fim, a predição de toxicidade oral, realizada pelo programa ProTox II, revelou que nenhuma das moléculas se mostrou hepatotóxica, e que somente o mirceno se mostrou imunogênico. A respeito da classificação de toxicidade oral, nenhuma das moléculas se mostrou fatal ou tóxica se ingerida, o-cimeno foi considerado prejudicial se ingerido, α -felandreno se mostrou não tóxico, e as demais substâncias podem ser prejudiciais em caso de ingestão. Em relação a hepatotoxicidade, parece que nenhum composto apresenta este potencial e apenas Mirceno pode causar imunogenicidade (Tabela 4).

Tabela 4: Predição de toxicidade oral de substâncias isoladas de *S. terebinthifolius*.

Compostos	Toxicidade oral		
	Hepatotoxicidade	Imunogenicidade	Classe
Limoneno	Negativo	Negativo	V
α -Pineno	Negativo	Negativo	V
β -Pineno	Negativo	Negativo	V
α -Felandreno	Negativo	Negativo	VI
δ -3-Careno	Negativo	Negativo	V
Germacreno D	Negativo	Negativo	V
Mirceno	Negativo	Positivo	V
Orto-cimeno	Negativo	Negativo	IV

Legenda: Classe I: fatal se engolido; Classe II: fatal se engolido; Classe III: tóxico se engolido; Classe IV: prejudicial se engolido; Classe V: pode ser prejudicial se engolido; Classe VI: não tóxico. Fonte: Autores.

4. Conclusão

A literatura referente a *S. terebinthifolius* demonstra como esta planta possui um extenso arcabouço de atividades, entre as quais estão a ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante, o que a caracteriza como um produto natural com

um grande potencial para o desenvolvimento de novos produtos tanto para o setor farmacêutico, quanto para outros setores da indústria. Foi observado que as moléculas apresentaram vantagens e desvantagens quando avaliados os parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos.

Todas as moléculas seguiram a regra de Lipinski, entretanto as moléculas, β -pineno, α -felandreno e mirceno são as que apresentam maior destaque, devido sua alta solubilidade em comparação as outras β -pineno, α -felandreno e mirceno (moderadas). Considerando a inibição de CYP, as moléculas com o melhor perfil são o α -pineno e δ -3-careno, pois inibem menos CYPs. Em relação a toxicidade, todas as moléculas foram tóxicas para algas, Medaka e hERG. Quanto a toxicidade oral, não foi observada hepatotoxicidade, e a imunotoxicidade só foi positiva para o mirceno. Por fim, conforme a classificação de toxicidade oral, o α -felandreno se demonstrou a melhor classificação (não toxica), e o mirceno a pior classificação (prejudicial quando ingerido).

Sendo assim, considerando o desempenho regular nos demais parâmetros, e o baixo potencial inibitório para as CYP's, as moléculas apontadas como mais promissoras são α -pineno e δ -3-careno. Entretanto, novos estudos de toxicidade são importantes, bem como a avaliação das atividades biológicas destas moléculas em modelos *in vitro*, seguido de avaliação *in vivo* para os compostos mais promissores.

Referências

- Alves, E. P. (2015). *Atividades antimicrobiana, antibiofilme e antiproliferativa do extrato de Guapira graciliflora Mart e do óleo essência de Schinus Terebinthifolius Raddi*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Estadual da Paraíba.
- Ajay, A., Bermis, G. W., & Murkco, M. A. (1999). Designing libraries with CNS activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 42(24), 4942-4951. [10.1021/jm990017w](https://doi.org/10.1021/jm990017w)
- Amorim, M. M. R., & Santos, L. C. (2003). Tratamento da Vaginose Bacteriana com Gel Vaginal de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): Ensaio Clínico Randomizado. *Revista Brasileira de Ginecologia e obstetrícia*, 25(2), 95-102. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032003000200004>
- Balen, E. (2015). *Atividade analgésica do extrato de schinus terebinthifolius e de derivados 1,2,3,4,6-pentagalolil-o- β -glucopiranosideo e robustaflavona em modelos experimentais de nocicepção em roedores*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal da Grande Dourados.
- Barbieri, D. S.V., Toniai, F., Lopez, P. V. A., Maia, B. H. L. N. S., Santos, G. D., Ribas, M. O., Glienke, C., & Vicente V. A. (2014). Antiadherent activity of *Schinus terebinthifolius* and *Croton urucurana* extracts on *in vitro* biofilm formation of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*. *Archives of Oral Biology*, 59, 887–896. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.05.006>
- Bilhalva, K. B. (2015). *Avaliação do potencial antimicrobiano de extratos obtidos com diferentes solventes de aroeira (Schinus terebinthifolius Raddi) e chinchilho (Tagetes minuta Linnaeus)*. [Tese de Doutorado]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Carlini, E. A., Duarte-Almeida, J. M., Rodrigues, E., & Tabach R. (2010). Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20(2),140-146. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000200001>
- Carneiro, F. B., Lopes, P. Q., Ramalho, R. C., Scotti, M. T., Santo, S. G., & Soares, L. A. L. L. (2017). Characterization of Leaf Extracts of *Schinus terebinthifolius* Raddi by GC-MS and Chemometric Analysis. *Pharmacognosy Magazine*, 13, S672- S675. [10.4103/pm.pm_555_16](https://doi.org/10.4103/pm.pm_555_16)
- Carvalho, M. G., Freire F. D., Raffin F. N., Aragão C. F S., & Moura, T. F. A. L. (2009). LC Determination of Gallic Acid in Preparations Derived from *Schinus terebinthifolius* Raddi. *Chromatographia Supplement*, 69, S249-S253. [10.1365/s10337-009-1096-x](https://doi.org/10.1365/s10337-009-1096-x)
- Ceruks, M., Romoff, P., Fávero, O. A., & Lago, J. H. G. (2007). Constituintes fenólicos polares de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). *Química Nova*, Vol. 30 (3), 597-599. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300018>
- Chagas, C. K. S., Rolim, C. A. L., Martins, H. P. S., & Dolabela, M. F. (2022). Estudo *in silico* de compostos fenólicos isolados de *Inga laurina*. *Research, Society and Development*, 11(2), <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i2.25592>
- Chaves, J. H. (2008). *Contribuição ao estudo químico de Piper divaricatum e Schinus terebinthifolius*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal do Ceará.
- Clemente, A. D. (2006). *Composição Química e atividade biológica do óleo essencial da pimenta-rosa (Schinus terebinthifolius Raddi)*. [Tese de mestrado]. Universidade Federal de Viçosa.
- Cole, E. R. (2008). *Avaliação da atividade do óleo essencial dos frutos de Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae) e sua eficácia no combate ao dengue*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal do Espírito Santo.
- Cordeiro, R., & Kachroo, M. (2020). Synthesis and biological evaluation of anti-tubercular activity of Schiff bases of 2-Amino thiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127655>

- Costa, C. O. D'S. (2011). *Avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana de extratos de Myracrodruon urundeuva allemao e Schinus terebinthifolius Raddi*. [Dissertação de mestrado]. Universidade Federal da Bahia.
- Coutinho, I. H. I. L. S., Torres, O. J. M., Matias, J. E. F., Coelho, J. C. U., Stahlke, H. J., Jr., Agulham, M. Â., Bachle, Ê., Camargo, P. A. M., Pimentel, S. K., & Freitas, A. C. T. (2006). Efeito do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) na cicatrização de anastomoses colônicas. estudo experimental em ratos. *Acta Cirúrgica Brasileiro*, 21 (Suplemento 3), 49-54. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000900008>
- Dolabela, M. F., Silva, A. R. P., Ohashi, L. H., Bastos, M. L. C., Silva, M. C. M., & Vale, V. V. (2018). Estudo *in silico* das atividades de triterpenos e iridoides isolados de *Himatanthus articulatus* (Vahl) Woodson. *Revista Fitos*, 12(3), 227-242. [10.17648/2446-4775.2018.602](https://doi.org/10.17648/2446-4775.2018.602).
- Drwal, M. N., Banerjee, P., Dunkel, M., Wettig, M. R., & Preissner, R. (2014) ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic Acids Research*, 42. [10.1093/nar/gku401](https://doi.org/10.1093/nar/gku401)
- Feriani, A., Tir, M., Hamed, M., Sila, A., Nahdi S., Alwasel S., Harrath, A. H., & Tlili, N. (2020). Multidirectional insights on polysaccharides from *Schinus terebinthifolius* and *Schinus molle* fruits: Physicochemical and functional profiles, *in vitro* antioxidant, anti-genotoxicity, antidiabetic, and antihemolytic capacities, and *in vivo* anti-inflammatory and anti-nociceptive properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 165, 2576-2587. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.123>
- Ferreira, G. G., Brandão, D. L. N., & Dolabela, M. F. (2020). Predição do comportamento farmacocinético, toxicidade e de atividades biológicas de alcaloides isolados de *Geissospermum laeve* (Vell.) Miers. *Research, Society and Development*, 9(12), <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11056>
- Freires, I. A., Alves, L. A., Jovito, V. C., & Castro, R. D. (2011) Atividade antifúngica de *Schinus terebinthifolius* (Aroeira) sobre cepas do gênero *Candida*. *Revista Odontológica do Brasil Central*, 20(52), 41-45. <https://doi.org/10.36065/robrac.v20i52.491>
- Heringer, A. P., Silva, V. P., Oliveira, R. R., Figueiredo, M. R., & Kaplan, M. A. C. (2007), 31 de maio a 03 de junho) Flavonóides de Cascas de *Schinus terebinthifolius* Raddi por Cromatografia por Exclusão. [Resumo]. Brasileira de Química (SBQ) - 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química Sociedade. T1546-2 (sbq.org.br)
- Lima, S. G. P., & Cortez, D. A. G. (2015). *Avaliação da atividade antileishmania e antimicrobiana do óleo essencial dos frutos de Schinus terebinthifolius Raddi (anacardiaceae)*. [Dissertação de Mestrado]. Centro Universitário Cesumar.
- Lins, R., Vasconcelos, F. H. P., Leite, R. B., Coelho-Soares, R. S., & Barbosa, D. N. (2013). Avaliação clínica de bochechos com extratos de Aroeira (*Schinus terebinthifolius*) e Camomila (*Matricaria recutita* L.) sobre a placa bacteriana e a gengivite. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 15(1), 112-120. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000100016>
- Menezes, C. A. G. (2009). *Comparative study of the cytotoxic effects of Microcystin-Lr in Mammalian Cell Lines: Vero, HepG2, Caco2 and MDCK*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade de Lisboa.
- Moda, T. L. (2007). *Desenvolvimento de modelos in silico de propriedades ADME para triagem de novos candidatos a fármacos*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade de São Paulo.
- Nenaah, G. E., Almiady, A. A., Al-Assiutyc, A. B., & Mahnashid, M. H. (2021). The essential oil of *Schinus terebinthifolius* and its nanoemulsion and isolated monoterpenes: investigation of their activity against *Culex pipiens* with insights into the adverse effects on non-target organisms. *Pest Management Science*, 78, 1035–1047. [10.1002/ps.6715](https://doi.org/10.1002/ps.6715)
- Nunes, P. A. N. (2012) *Avaliação da atividade anti-histamínica do extrato seco da casca de Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae)*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal de Pernambuco.
- Nunes, P. A., Neto, Peixoto, T. J. S., Sobrinho., Silva, E. D., Jr., Silva, J. L., Oliveira, A. R. S., Pupo, A. S., Araújo, A. V., Costa-Silva, J. H., & Wanderley, A. G. (2017). The Effect of *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) Bark Extract on Histamine-Induced Paw Edema and Ileum Smooth Muscle Contraction. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017. [10.1155/2017/1416375](https://doi.org/10.1155/2017/1416375)
- Oliveira, L. F. G., Jr., Santos, R. B., Reis, F. O., Matsumoto, S. T., Bispo, W. M. S., Machado, L. P., & Oliveira, L. F. M. (2013). Efeito fungitóxico do óleo essencial de aroeira da praia (*Schinus terebinthifolius* RADDI) sobre *Colletotrichum gloeosporioides*. *Revista Brasileira de Plantas mediciniais*, 15(1), 150-157. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000100021>
- PreADMET. (2022). ADME Prediction. <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/adme/>
- Pinheiro, R. B. S., Costa, A. C., Jr., Zepeda, C. A. T., Santos, L., & Cabral, O. V. (2022). Análise *in silico* do perfil farmacocinético e toxicológico do complexo tioglicolato de Zinco II [Zn (ATG)₂(OH)₂]. *Research, Society and Development*, 11 (6). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i6.29430>
- Salvi, A., Jr. (2009). "*Schinus terebinthifolius* Raddi: estudo anatômico e histoquímico das folhas e investigação do potencial farmacêutico do extrato etanólico e suas frações". [Dissertação de Mestrado]. Universidade Estadual Paulista "Júlio De Mesquita Filho".
- Santana, J. S., Sartorelli P., Guadagnin, R. C., Matsuo, A. L., C. R. Figueiredo, C. R., Soares, M. G., Silva, A. M., & Lago, J. H. G. (2012). Essential oils from *Schinus terebinthifolius* leaves – chemical composition and *in vitro* cytotoxicity evaluation. *Pharmaceutical Biology*, 50(10), 1248–1253. [10.3109/13880209.2012.666880](https://doi.org/10.3109/13880209.2012.666880)
- Santos, C. T. (2017). *Frutos de Schinus terebinthifolius Raddi: extração ativa, estudo fitoquímico e incorporação em filmes bioativos de pectina*. [Tese de Doutorado]. Universidade Estadual de Feira De Santana.
- Santos, I. R. N., Farias, J. C., Lima, T. L. S., Queiroga, I. M. B. N., Chaves, K. S., & Cavalcanti, M. T. (2020). Extração de óleo essencial da pimenta rosa (*Schinus terebinthifolius* Raddi) e determinação da citotoxicidade e contagem inibitória mínima. *Research, Society and Development*, 9(8). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6674>

Silva, M. G. F. (2018). *Estudo da atividade antioxidante e citotóxica do extrato etanólico, frações e tinturas comerciais DE Solidago chilensis Meyen E Schinus terebinthifolius Raddi obtidos na Região Metropolitana do Recife-Pe*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal de Pernambuco.

Silva, M. M., Iriguchi, E. K. K., Kassuya, C. A. L., Vieira, M. C., Foglio, M. A., Carvalho, J. E., Ruiz, A. L. T. G., Souza, K. P., & Formagio, A. S. N. (2017). *Schinus terebinthifolius*: phenolic constituents and *in vitro* antioxidant, antiproliferative and *in vivo* anti-inflammatory activities. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 27, 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.12.007>

Soares, D. G. S., Oliveira, C. B., Leal, C., Drumond, M. R. S., & Padilha, W. W. N. (2007). Atividade antibacteriana atividade antibacteriana in vitro da tintura de aroeira (*Schinus terebinthifolius*) na descontaminação de escovas dentais contaminadas pelo contaminadas pelo *S. mutans*. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica integrada*, 7(3), 253-257.

Soares, D. G. S., Oliveira, C. B., Paulo, M. Q., Carvalho, M. F. F. P., & Padilha, W. W. N. (2010). Avaliação Clínica e Microbiológica do Tratamento da Estomatite Protética com Tintura de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira). *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 10(3), 365-370. 10.4034/1519.0501.2010.0103.0006

Tu, D., Zou, A., Liao Y., Du, Y., Wang, X., & Li, L. (2008). Blockade of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel by ketanserin. *Acta Physiologica Sinica*, 60(4), 525-534. PMID: 18690396

Vasconcelos, T. F. P. (2014). *Estudo da ação de extrato de folhas de Schinus terebinthifolius na sobrevivência e no desenvolvimento de larvas de Aedes aegypti*. [Dissertação de Mestrado]. Universidade Federal de Pernambuco.

Yazdanian, M., Glynn, S. L., Wright, J. L., & Hawi, A. (1998). Correlating partitioning and caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. *Pharmaceutical Research*, 15(9), 1490-1494. 10.1023/a:1011930411574

Yee, S. (1997). In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man – fact or myth. *Pharmaceutical Research*, 14 (6), 763-766. 10.1023/a:1012102522787