

Atividades farmacológicas do gama-terpineno: Uma revisão

Pharmacological activities of gamma-terpinene: A review

Actividades farmacológicas del gamma-terpineno: Una revisión

Recebido: 15/07/2025 | Revisado: 21/07/2025 | Aceitado: 21/07/2025 | Publicado: 23/07/2025

Victor Natan Santos Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8974-2373>

Centro Universitário Planalto do Distrito Federal, Brasil

E-mail: victorritase@icloud.com

Lícia Tairiny Santos Pina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2926-2034>

Centro Universitário Planalto do Distrito Federal, Brasil

E-mail: liciatairiny@hotmail.com

Resumo

Os monoterpenos, como gama-terpineno (γ -TPN), apresentam efeitos farmacológicos relevantes que os tornam alternativas promissoras para o tratamento de várias condições clínicas. Sendo assim, o objetivo desta revisão foi compilar os potenciais efeitos farmacológicos do γ -TPN em estudos *in vitro* e *in vivo*. Para isto, as buscas eletrônicas foram realizadas em Junho de 2025 nas bases de dados PubMed e Web of Science e reuniram estudos sobre as atividades farmacológicas do γ -TPN. Dois revisores independentes realizaram a seleção utilizando o aplicativo de revisão Rayyan e extraíram os principais dados dos estudos incluídos. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 13 artigos foram incluídos nesta revisão. Estes reportaram 8 atividades farmacológicas que incluíram efeitos antibacterianos, antiprotozoários, antioxidantes, citotóxicos e antitumorais, antiplaquetários, anti-inflamatórios, anti-hiperalgésicos e ações sobre o Sistema Nervoso. Diante disto, o γ -TPN apresenta-se como uma alternativa farmacológica que pode ser utilizada no tratamento de diversas patologias. No entanto, mais estudos precisam ser realizados para investigar a efetividade e o mecanismo de ação deste monoterpeno.

Palavras-chave: Produto natural; Monoterpeno; Gama-terpineno; Farmacologia.

Abstract

Monoterpenes, such as gamma-terpinene (γ -TPN), exhibit relevant pharmacological effects that make them promising alternatives for the treatment of several clinical conditions. Therefore, the objective of this review was to compile the potential pharmacological effects of γ -TPN in *in vitro* and *in vivo* studies. For this purpose, an electronic research study was conducted in June 2025 using the PubMed and Web of Science databases, collecting studies on the pharmacological activities of γ -TPN. Two independent reviewers performed the selection using the Rayyan review application and extracted the main data from the included studies. After applying the eligibility criteria, 13 articles were included in this review. These studies reported eight pharmacological activities, including antibacterial, antiprotozoal, antioxidant, cytotoxic and antitumor, antiplatelet, anti-inflammatory, antihyperalgesic, and nervous system effects. Therefore, γ -TPN presents itself as a pharmacological alternative that can be used in the treatment of various pathologies. However, further studies need to be conducted to investigate the effectiveness and mechanism of action of this monoterpeno.

Keywords: Natural product; Monoterpene; Gamma-terpinene; Pharmacology.

Resumen

Los monoterpenos, como el gamma-terpineno (γ -TPN), presentan efectos farmacológicos relevantes que los convierten en alternativas prometedoras para el tratamiento de diversas afecciones clínicas. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión fue recopilar los posibles efectos farmacológicos del γ -TPN en estudios *in vitro* e *in vivo*. Para ello, se realizaron búsquedas electrónicas en junio de 2025 en las bases de datos PubMed y Web of Science, recopilando estudios sobre las actividades farmacológicas del γ -TPN. Dos revisores independientes realizaron la selección mediante la aplicación de revisión Rayyan y extrajeron los datos principales de los estudios incluidos. Tras aplicar los criterios de elegibilidad, se incluyeron 13 artículos en esta revisión. Estos informaron ocho actividades farmacológicas, incluyendo efectos antibacterianos, antiprotozoarios, antioxidantes, citotóxicos y antitumorales, antiplaquetarios, antiinflamatorios, antihiperalgésicos y sobre el sistema nervioso. Por lo tanto, el γ -TPN se presenta como una alternativa farmacológica que puede utilizarse en el tratamiento de diversas patologías. Sin embargo, se necesitan más estudios para investigar la eficacia y el mecanismo de acción de este monoterpeno.

Palabras clave: Producto natural; Monoterpeno; Gamma-terpineno; Farmacología.

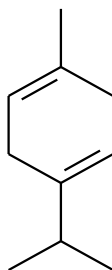
1. Introdução

Os monoterpenos são produtos naturais obtidos através de plantas que possuem dois núcleos isoprenos na sua estrutura. Este é caracterizado pela presença de dois núcleos contendo cinco átomos de carbono, cada. Adicionalmente, são consideradas moléculas lipofílicas devido sua natureza química e podem ser encontradas estruturas com fenol (ex.: carvacrol), álcool (ex.: α -terpineol), cetona (ex.: carvona), hidrocarbonetos (ex.: γ -terpineno), dentre outros (Oz et al., 2015; Tan et al., 2016).

Além disso, sua composição química reflete na atividade farmacológica destes compostos (Oz et al., 2015). Os monoterpenos, de forma geral, são os compostos mais abundantes dos óleos essenciais, ocupando cerca de 90% da sua composição total (Hao et al., 2021) e apresentam atividade antitumoral (Balusamy et al., 2025; Patwa et al., 2025), antimicrobiana (Gao et al., 2025; Mostafa-Hedeab et al., 2025), neuroprotetora (Kaya et al., 2025; Yue et al., 2025), ansiolítica (Asle-Rousta et al., 2025; Islam et al., 2025), antioxidante (Chao et al., 2025; Wu et al., 2025), anti-inflamatória (Gago et al., 2025; Khedr et al., 2025) e analgésica (Acha et al., 2025; Fakhri et al., 2025).

O γ -terpineno (γ -TPN) (1-metil-4-isopropil-ciclo-hexadieno-1,4) é um monoterpeno composto apenas por átomos de carbono e hidrogênio ($C_{10}H_{16}$) (Figura 1). Este composto pode ser encontrado em uma variedade de plantas, como *Lippia gracilis* (Santos et al., 2023), *Origanum onites* L. (Dina et al., 2024), *Thymus capitatus* L. (Aanniz et al., 2025), *Melaleuca alternifolia* (Lima et al., 2025), *Cuminum cyminum* L. (Nouri et al., 2024), entre outras. Devido a sua química, é considerado uma molécula lipofílica e apresenta vantagens especiais quanto a passagem através de membranas biológicas (Pina et al., 2022).

Figura 1 - Estrutura química do gama-terpineno.



Fonte: Autoria própria.

Desta forma, a literatura atribui diversos efeitos farmacológicos ao γ -TPN que inclui atividades antitumorais (Abdallah & Ezzat, 2011; Jamali et al., 2021), antifúngicas (Rivera-Yañez et al., 2017), antibacterianas (Ghazal et al., 2022; Oyedemi et al., 2009), anti-hiperalgésicas (Passos et al., 2015; Pina et al., 2024), anti-inflamatórias (Ramalho et al., 2015; Silva et al., 2025), antioxidantes (Guo et al., 2021; Öztürk, 2012) e neuroprotetoras (Khoshnazar et al., 2024). Além disso, estudos de toxicidade aguda com o γ -TPN não demonstram efeitos colaterais e/ou tóxicos até a dose de 2 g/Kg, via oral (Passos et al., 2015).

Nesse contexto, a presente revisão buscou compilar evidências científicas relacionadas aos potenciais efeitos farmacológicos do γ -TPN através de uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed e Web of Science. Partindo da premissa que este composto constitui uma importante alternativa terapêutica para o tratamento de uma variedade de patologias. Sendo assim, o objetivo desta revisão foi compilar os potenciais efeitos farmacológicos do γ -TPN em estudos *in vitro* e *in vivo*.

2. Metodologia

Para elaboração desta revisão foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura (Snyder, 2019) de natureza quantitativa e qualitativa referente a determinação de estudos selecionados bem como uma breve discussão dos artigos, respectivamente, e de revisão integrativa da literatura (Crossetti, 2012; Pereira et al., 2018).

2.1 Questão de pesquisa e estratégia PICOS

A questão de pesquisa levantada para esta revisão foi: “Quais as atividades farmacológicas do gama-terpineno?”. Desta forma, foi traçada a estratégia PICOS (População, Intervenção, Controle, Desfechos e Tipo de Estudo) em que: P: Microrganismos, parasitas, células tumorais e animais com patologia; I: Tratamento com gama-terpineno; C: Sem tratamento; O: redução de patógenos/parasitas e/ou patologia; S: Estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*.

2.2 Base de dados e busca

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e Web of Science em Junho de 2025, usando os descritores MESH e/ou sinônimos: “gamma-terpinene”, “1,4-p-menthadieno” e o operador booleano: OR, como demonstrado na Tabela S1 (Material Suplementar).

2.3 Seleção dos estudos e Critérios de elegibilidade

Após busca eletrônica, a seleção dos estudos foi realizada em um aplicativo de revisão, Rayyan, por dois revisores independentes (V.N.S.C e L.T.S.P) (Ouzzani et al., 2016). Os estudos considerados potencialmente relevantes foram submetidos a leitura de título e resumo de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: artigos contendo descritores no título e/ou resumo; microrganismos, parasitas, células tumorais e/ou animais com patologia; tratamento com gama-terpineno puro em comparação a um grupo controle; redução de patógenos/parasitas e/ou patologia; estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* publicados entre 2020 e 2025. Além disso, não foi aplicado restrição de idioma durante a seleção dos estudos.

Em contrapartida, foram excluídos resumos de congressos e/ou conferências, artigos de revisão, derivados do gama-terpineno, associação do gama-terpineno com outras substâncias ou presentes em extratos e óleos essenciais de plantas e duplicatas.

2.4 Extração de dados

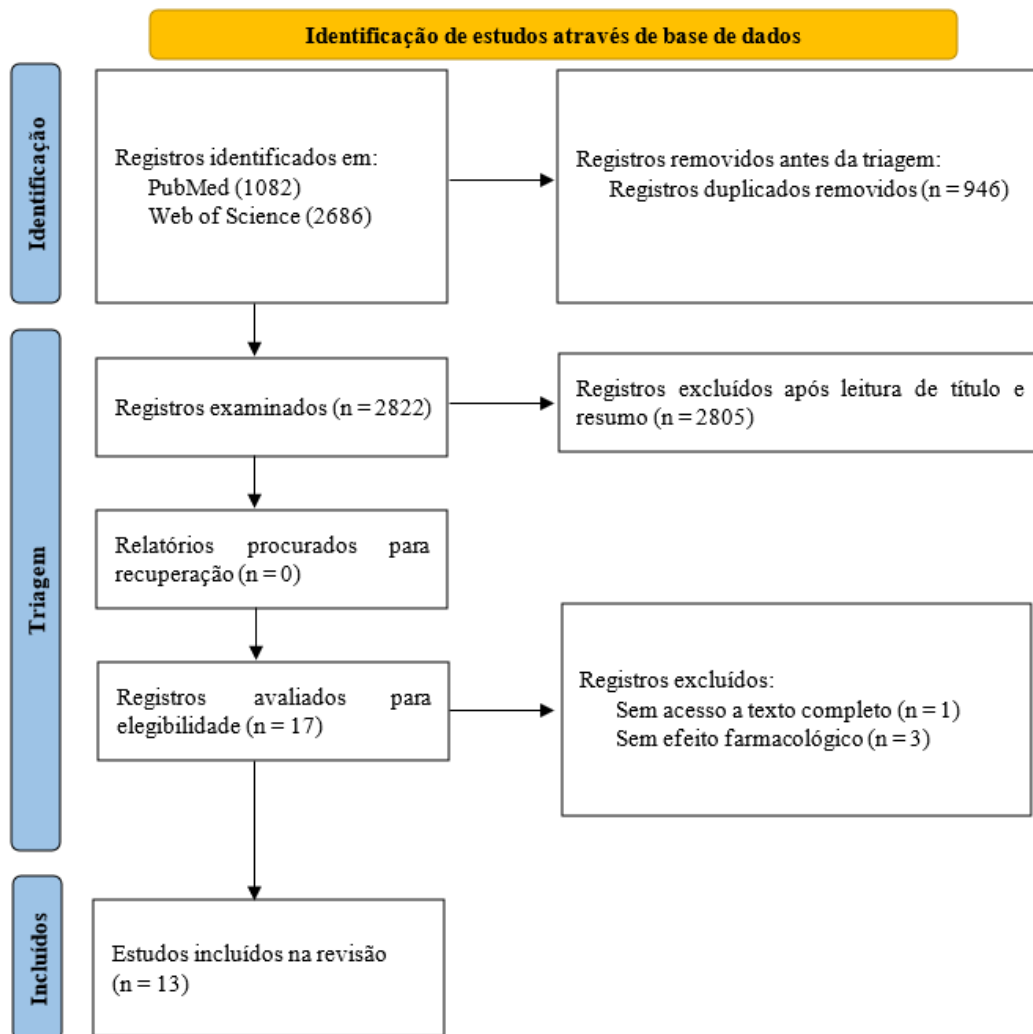
Os estudos incluídos nesta revisão foram submetidos a extração de informações gerais que incluíram: autor (ano), forma de obtenção, concentração e/ou dose, via de administração, protocolos experimentais utilizados, organismos e/ou animais, outros desfechos e resultados.

3. Resultados e Discussão

3.1 Resultados da pesquisa e características do estudo

As buscas eletrônicas nas bases de dados PubMed (n = 1082) e Web of Science (n = 2686) reportaram um total de 3768 estudos. Destes, 946 estudos foram excluídos por se tratarem de duplicatas. Sendo assim, 2822 estudos foram submetidos a leitura de título e resumo, dos quais 2805 foram excluídos por não se adequarem aos critérios de elegibilidade propostos nesta revisão. Posteriormente, 4 estudos foram excluídos após leitura de texto completo por não possuírem estudos farmacológicos envolvendo gama-terpineno (n = 3) e não acesso ao texto na íntegra (n = 1). Desta forma, 13 estudos foram incluídos nesta revisão. As etapas de seleção do estudo são mostradas com mais detalhes na Figura 2.

Figura 2 - Fluxograma dos estudos incluídos.



Fonte: Autoria própria.

Assim, os estudos *in vitro* e *in vivo* desta revisão foram divididos de acordo com sua atividade farmacológica que incluíram: antibacteriana (13,3%), antiprotozoária (6,7%), antioxidante (6,7%), citotóxica e antitumoral (20%), antiplaquetária (6,7%), anti-inflamatória (13,3%), anti-hiperalgésica (26,6%) e ações sobre o Sistema Nervoso (6,7%). Os aspectos farmacológicos dos estudos são mostrados nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Descrição dos aspectos farmacológicos dos estudos *in vitro* incluídos nesta revisão.

<i>IN-VITRO</i>						
Autor	Obtenção	Concentração ou dose	Protocolo usado	Organismo alvo	Outros desfechos	Resultados
Ghazal et al., 2022	Sigma	10 µL	Atividade antibacteriana (inibição da formação de biofilme - corante cristal violeta)	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)		Gama-terpineno inibiu a formação de biofilme produzida pela <i>E. coli</i>
Kovalenko et al., 2022	Não reportado	10 µL	Atividade antibacteriana (método do disco de papel)	<i>Streptococcus aureus</i> , <i>Salmonella alony</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Clostridium</i> sp., <i>Escherichia coli</i> Hfr H, and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Gama-terpineno apresentou atividade microbiana em todos os organismos testados.
Nooshadokht et al., 2022	Sigma	5, 10, 20, 40, 60 or 80 mM	Atividade Leishmanicida (ensaio antipromastigota e anti-amastigota)	Promastigotas e amastigotas de <i>Leishmania. major</i> (MRHO/IR/75/mash2)	Diminuição de IL-12, iNOS, JAK-1, TGF-β e IL-10 e aumento do conteúdo de ERO em promastigotas de <i>L. major</i>	Gama-terpineno apresentou efeitos inibitórios frente às formas promastigotas (IC50: 46,76 mM) e amastigotas (IC50: 25,89 mM) <i>L. major</i> .
Liberto et al., 2023	Sigma	Não reportado	Viabilidade celular (ensaio MTT)	Células de MCF-7 e MDA-MB-231	-	Gama-terpineno apresentou ação citotóxica contra células MCF-7 (24h: IC50: 0.31%; 48h: IC50: 0.28%) e MDA-MB-231 (24h: IC50: 0.35%; 48h: 0.31%)
Acikgul et al., 2024	Sigma	0,018, 0,035, 0,07, 0,14, 0,28, 0,56, 1,125, mM	Citotoxicidade (ensaio MTT)	Células A-2058	Aumento de p53 e caspase 3	Gama-terpineno apresentou atividade antitumoral em comparação ao controle positivo (Dacarbazina)
Martínez et al., 2024	Sigma	9 mg	Atividade antioxidante (ORAC)	-	-	Gama-terpineno apresentou atividade antioxidante (51.2±2.0 µmol Trolox/g)
Souza et al., 2024	Sigma	50, 100 ou 200 µM	Atividade antiplaquetária (porcentagem de agregação para ADP)	Células endoteliais SVEC4-10	-	Gama-terpineno reduziu na agregação plaquetária promovida pelo ADP (51.57% (50 µM) e 44.27% (100 µM))
Tan et al., 2024	GreenLight Pharmaceuticals Ltd.	20 µM	Atividade anti-inflamatória (células mononucleares de sangue periférico estimuladas por LPS)	-	-	Gama-terpineno reduziu o nível de expressão gênica de IL6, IL10, TNF, TRPV1, CNR1, HTR1A, FOXP3, RORC e NFKB1

*A-2058: Linhagem celular de melanoma maligno humano; ORAC: Capacidade de Absorção de Radicais de Oxigênio; CNR1: Receptor Canabinoide 1; ERO: Espécies Reativas de Oxigênio; FOXP3: Proteína da Caixa de garfo 3; HTR1A: receptor de hidroxitriptamina 1A; IC50: Metade da Concentração Inibitória Máxima; IL: Interleucina; iNOS: Óxido Nítrico Sintase induzível; LPS: lipopolissacarídeo; MDA-MB-231: Linhagem celular de câncer de mama humano; MCF 7: Linhagem celular de carcinoma ductal de mama invasivo; MTT: Teste de Metil Tetrazólio; NF-κB: fator nuclear kappa B; NO: Óxido Nítrico; RORC: receptor órfão relacionado a ácido retinóico; TNF: Fator de necrose tumoral; SVEC4-10: Endotélio de linfonodo; TGF: Fator de Crescimento Transformador; TRPV1: Membro 1 da subfamília V do canal catiônico do receptor de potencial transitório. Fonte: Autoria própria.

Tabela 2 - Descrição dos aspectos farmacológicos dos estudos *in vivo* incluídos nesta revisão.

<i>IN-VIVO</i>						
Autor	Obtenção	Dose ou via	Protocolos usados	Animais	Outros desfechos	Resultados
Bilbrey et al., 2022	Sigma	178 mg/kg ou 320 mg/kg, i.p.	Dor neuropática induzida por lesão de constrição crônica (alodínia mecânica e hiperalgesia térmica)	Camundongos C57BL/6J machos	-	Gama-terpineno reduziu a dor neuropática
Pina et al., 2022	Sigma	50 mg/kg, v.o. ou 50 mg/kg, p.o. de γ -TPN/ β -CD	Dor oncológica induzida por células de Sarcoma 180 (hiperalgesia mecânica)	Camundongos Swiss machos	Bloqueio dos canais de cálcio, redução de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e iNOS) e atenuação das células cFOS positivas no corno dorsal da medula espinhal	γ -TPN/ β -CD e γ -TPN produziram efeito anti-hiperalgésico
Acikgul et al., 2024	Sigma	60 mM, i.p.	Atividade antitumoral (modelo de tumor subcutâneo induzido por células B16-F10)	Camundongos BALB-c fêmeas	-	Gama-terpineno apresentou atividade antitumoral em comparação ao controle positivo (Dacarbazina)
Khoshnazar et al., 2024	Sigma	5, 10 ou 25 mg/kg, i.p.	Isquemia focal por oclusão da artéria cerebral média	Ratos Wistar machos	Antioxidante (incremento de SOD, GPx e CAT), anti-inflamatório (diminuição de TNF- α , IL-1 β) e fatores de apoptose (aumento de bcl-2, diminuição de Bax e caspase-3)	Gama-terpineno melhorou o déficit neurológico, o infarto cerebral e, reduziu o edema cerebral

Pina et al., 2024	Sigma	50 mg/kg, v.o. or 25 mg/kg, v.o. de γ -TPN/ β -CD	Dor neuropática induzida por células de Sarcoma 180 (hiperalgesia mecânica)	Camundongos Swiss machos	Agonistas adrenérgicos alfa-2, muscarínicos, glutamatérgicos e opióides	γ -TPN/ β -CD e γ -TPN reduziram a dor neuropática induzida por células tumorais e seu efeito foi melhorado por sua complexação em beta-ciclodextrina.
Silva et al., 2025	Sigma	50, 75 or 100 mg/kg, v.o	Inflamação articular induzida por injeção intra-articular (200 μ g de zimosan) e hiperalgesia mecânica induzida por carragenina e edema de pata (500 μ g/pata)	Camundongos BALB-c (gênero não reportado)	-	Gama-terpineno reduziu a inflamação (diminuição da migração de leucócitos, edema articular, atividade da MPO (modelo zymosan)), edema da pata e hiperalgesia mecânica (modelo carragenina)

*Bax: Proteína X associada a Bcl-2; Bcl2: Linfoma de células B2; CAT: Catalase; CD: Ciclodextrina; GPx: Glutathione peroxidase; iNOS: Óxido nítrico sintase induzível; IL: Interleucina; MPO: Mieloperoxidase; SOD: Superóxido dismutase; TNF: Fator de necrose tumoral; TPN: terpineno. Fonte: A autoria própria.

A presente revisão destaca o potencial farmacológico do monoterpeno gama-terpineno (γ -TPN) frente à microrganismos, parasitas e diversas manifestações clínicas de doenças. No entanto, ressalta-se a necessidade de explorar sua atividade bem como avaliar possíveis mecanismos de ação envolvidos no seu efeito farmacológico.

3.2 Antibacteriana

Estudos recentes demonstraram que o γ -TPN inibe tanto bactérias gram-positivas como gram-negativas. Assim, a utilização de 10 μ L em discos de papel foi capaz de inibir bactérias gram-positivas, como *Streptococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Clostridium* sp.. Paralelamente, os discos impregnados com γ -TPN inibiu significativamente espécies de *Salmonella alony*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, consideradas bactérias gram-negativas (Kovalenko et al., 2022).

Além disso, a mesma concentração de γ -TPN inibe a formação de biofilme produzido pela bactéria *Escherichia coli* (Ghazal et al., 2022). Estudos sugerem que, por se tratar de um hidrocarboneto insaturado, este monoterpeno promove inibição bacteriana através do extravasamento de lipídeos e proteínas, resultando em um dano a membrana da bactéria e, consequentemente, lise celular (Oyedemi et al., 2009).

Diante disto, estes estudos sugerem que o γ -TPN apresenta um potencial efeito antibacteriano sobre uma variabilidade de bactérias gram positivas e gram negativas devido aumento da permeabilidade da membrana bacteriana.

3.3 Antiprotozoária

Diferentes concentrações (5, 10, 20, 40, 60 or 80 mM) de γ -TPN foram testadas frente às formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania major*. Assim, foi possível observar uma concentração inibitória de 50% (IC50) em torno de 46,76 mM e 25,89 mM de TPM sobre as promastigotas de amastigotas, respectivamente (Nooshadokht et al., 2022). Esta inibição ocorre devido modulação de mediadores inflamatórios (IL-12, iNOS, TGF- β , JAK-1e IL-10) e aumento de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) que afetam diretamente a sinalização celular de *Leishmania major* (Nooshadokht et al., 2022). Estes resultados sugerem que o γ -TPN constitui uma alternativa eficaz contra doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*.

3.4 Antioxidante

A capacidade antioxidante do γ -TPN foi demonstrada através da Capacidade de Absorção de Radicais Oxigênio (ORAC) que avalia a capacidade do composto em estudo em absorver radicais livres (Acosta-Quiroga et al., 2025). Desta forma, o γ -TPN apresenta efeito antioxidante pronunciado na concentração de $51,2 \pm 2,0$ μ mol Trolox/g (Ravelo Martínez et al., 2024). Estes resultados corroboram com a literatura que reportam o efeito antioxidante do γ -TPN nos testes de eliminação do radical alquilperoxila (sistema beta-caroteno-ácido linoleico) e do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH) (Chen et al., 2014; Ladan Moghadam, 2015). Sendo assim, esse monoterpeno constitui uma alternativa viável na redução do dano oxidativo que pode ser causado por diversas doenças.

3.5 Citotóxica e antitumoral

Vários estudos reportam o efeito antitumoral de γ -TPN em modelos *in vitro* e *in vivo*. O γ -TPN é responsável por apresentar efeitos citotóxicos nas linhagens de câncer de mama do tipo MCF-7 e MDA-MB-231 com um IC50 de 0.31% e 0.35% após 24 horas de exposição e 0.28% e 0.31% após 48 horas de exposição, respectivamente (Di Liberto et al., 2023).

Adicionalmente, o γ -TPN apresenta citotoxicidade em diferentes concentrações (0,018, 0,035, 0,07, 0,14, 0,28, 0,56, 1,125, mM) através do ensaio de viabilidade celular (MTT) em células de melanoma maligno humano (A-2058). Além disso, o

aumento de p53 e caspase 3 estão envolvidos no processo de apoptose celular (Acikgul et al., 2024). A proteína p53 é um fator de transcrição que tem como principal função promover a apoptose por causar a parada do ciclo celular e reparo no DNA. Similarmente, a caspase 3 promove clivagem proteica e fragmentação celular, levando a apoptose (Limboonreung et al., 2025).

Em contraste, em estudos *in vivo*, a administração intraperitoneal de 60 mM de γ -TPN apresentou redução do crescimento tumoral em modelo de tumor subcutâneo induzido por células B12-F10 em camundongos (Acikgul et al., 2024). Diante do exposto, o γ -TPN possui efeitos citotóxicos em diferentes tipos de células cancerígenas e efeitos antitumorais em estudos *in vivo* através de mecanismos envolvendo proteínas pro-apoptóticas p53 e caspase 3.

3.6 Antiplaquetária

Em 2024, Souza et al. demonstrou que o γ -TPN apresenta atividade antiplaquetária em células endoteliais SVEC4-10. Este fato foi observado através da redução da porcentagem de agregação plaquetária produzida pela adenosina difosfato (ADP). Além disso, γ -TPN promoveu 100% de inibição da agregação quando administrado na concentração de 200 μ M (Souza et al., 2024).

3.7 Anti-inflamatória

O efeito anti-inflamatório do γ -TPN foram observados em estudos *in vitro* e *in vivo*. Em 2024, o efeito foi evidenciado em células mononucleares de sangue periférico estimuladas por lipopolissacarídeos (LPS). Os resultados reportaram que o tratamento com γ -TPN promove redução da expressão de IL6, IL10, TNF, TRPV1, CNR1, HTR1A, FOXP3, RORC e NFKB1 (Tan et al., 2024). Adicionalmente, outros estudos demonstram que o γ -TPN apresenta efeito sobre redução de uma gama de citocinas pró-inflamatórias (Pina et al., 2022; Ramalho et al., 2015). Em contrapartida, é capaz de incrementar citocinas importantes que estão envolvidas no processo anti-inflamatório como, IL-10, sugerindo o potencial anti-inflamatório deste monoterpeno (Ramalho et al., 2015).

3.8 Anti-hiperalgésica

Em 2022, Bilbrey et al. demonstrou que o tratamento com γ -TPN nas doses de 178 e 320 mg/kg, via intraperitoneal, foi capaz de reduzir a dor neuropática induzida através da constrição do nervo ciático em camundongos (Bilbrey et al., 2022). Adicionalmente, o efeito antinociceptivo (50, 75 e 100 mg/kg, v.o.) também foi observado em modelo de dor inflamatória induzida por carragenina (Silva et al., 2025).

Ademais, doses menores de γ -TPN (50 mg/kg e 25mg/kg), via oral, é responsável por reduzir a hiperalgesia mecânica induzida por células de Sarcoma 180 (Pina et al., 2022, 2024). Além disso, ambos estudos avaliaram a efetividade de complexos de inclusão de β -ciclodextrina contendo γ -TPN e observaram que uma dose equivalente a 6mg/kg, v.o., de γ -TPN reduz a hiperalgesia de maneira significativa, em comparação ao grupo veículo (Pina et al., 2022, 2024). A utilização de tecnologia farmacêutica, como complexos de inclusão em β -ciclodextrina, surge como uma alternativa eficaz para veiculação de drogas uma vez que permite reduzir a dose, aumentar a duração do efeito farmacológico e, conseqüentemente, reduzir os efeitos colaterais (Fontinele et al., 2019; Li et al., 2022).

Sendo assim, o efeito farmacológico do γ -TPN pode ser justificado através da sua ação sobre canais para cálcio, receptores opioides e colinérgicos responsáveis pelo controle da dor (Passos et al., 2015; Pina et al., 2022). Além disso, mediadores inflamatórios também contribuem para aumento da dor através da sua sensibilização de fibras nociceptivas. Assim, o γ -TPN é responsável por reduzir os níveis de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β) e o imunocontéudo da enzima Óxido Nítrico Sintetase induzível (iNOS) (Pina et al., 2024; Ramalho et al., 2015).

Diante do exposto, o γ -TPN apresenta-se como um potencial composto analgésico que pode ser utilizado em uma variabilidade de dores agudas e crônicas.

3.9 Ação sobre o Sistema Nervoso

Em modelo de isquemia focal causada por oclusão da artéria cerebral média, o tratamento de γ -TPN nas doses 5, 10 e 25, i.p., promove melhorias no déficit neurológico e no quadro de acidente vascular cerebral além de redução do edema local (Khoshnazar et al., 2024). A reversão do quadro neurológico se justifica pela capacidade antioxidante do composto (aumento dos níveis de SOD, GPx e CAT), redução da inflamação (diminuição de TNF- α , IL-1 β) e regulação de fatores apoptóticos (aumento de bcl-2, diminuição de Bax e caspase-3) o que contribui para redução significativa do dano neuronal (Khoshnazar et al., 2024).

4. Conclusão

A busca por novas opções terapêuticas mais seguras e eficazes tem sido um desafio. O gama-terpineno surge como uma alternativa farmacológica que pode ser utilizada no tratamento de inflamação, infecções, dor, câncer, doenças cardiovasculares e condições neurológicas devido sua atuação sobre receptores (colinérgicos, opioides e canais para cálcio) e modulação de mediadores inflamatórios, estresse oxidativo e proteínas envolvidas no apoptose celular. Sendo assim, esta revisão constitui um ponto de partida para avanços nas pesquisas científicas envolvendo este monoterpeneo.

Referências

- Aanniz, T., Elouafy, Y., Bouyahya, A., Aguerd, O., Chamkhi, I., Ullah, R., Ali, E. A., Akhazzane, M., Gallo, M., & Benali, T. (2025). Characterization of Volatile Compounds and Biological Effects Capacities of Moroccan Thymus capitatus L., Essential Oils: In Vitro and In Silico Approaches. *Chemistry & Biodiversity*, e202403501. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202403501>
- Abdallah, H. M., & Ezzat, S. M. (2011). Effect of the method of preparation on the composition and cytotoxic activity of the essential oil of Pituranthos tortuosus. *Zeitschrift Fur Naturforschung. C, Journal of Biosciences*, 66(3–4), 143–148. <https://doi.org/10.1515/znc-2011-3-408>
- Acha, B. T., Pimentel, V. D., de Sousa Cavalcante, M. L., Silva, I. S., Ferreira, P. M. P., de Sousa, D. P., de Castro Almeida, F. R., & Dittz, D. (2025). Terpinolene alleviates paclitaxel-induced neuropathic pain in mice: Possible involvement of opioid and serotonergic systems and L-arginine/nitric oxide pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 502, 117402. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2025.117402>
- Acikgul, F. C., Duran, N., Kutlu, T., Ay, E., Tek, E., & Bayraktar, S. (2024). The therapeutic potential and molecular mechanism of Alpha-pinene, Gamma-terpinene, and P-cymene against melanoma cells. *Heliyon*, 10(17), e36223. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e36223>
- Acosta-Quiroga, K., Rocha-Valderrama, E., Zúñiga-Bustos, M., Mera-Adasme, R., Cabrera-Barjas, G., Olea-Azar, C., & Moncada-Basualto, M. (2025). Gross Antioxidant Capacity and Anti-Inflammatory Potential of Flavonol Oxidation Products: A Combined Experimental and Theoretical Study. *Antioxidants*, 14(4), 479. <https://doi.org/10.3390/antiox14040479>
- Asle-Rousta, M., Abdollahi, M., Aghajari, H. M., & Peirovy, Y. (2025). Eucalyptol Attenuates Lead-Induced Anxiety-like Behaviors by Suppressing Oxidative Stress and Neuroinflammation, Modulating SIRT1/NF- κ B Signaling, and Upregulating BDNF Expression. *Biological Trace Element Research*. <https://doi.org/10.1007/s12011-025-04616-y>
- Balusamy, S. R., Samad, A., Singh, P., Sunderraj, S., Elsadek, M. F., Altwaijry, N., Sukweenadhi, J., & Perumalsamy, H. (2025). Comparative anti-cancer properties of carene isoforms induced apoptotic cell death in stomach and lung cancer cell lines. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04380-9>
- Bilbrey, J. A., Ortiz, Y. T., Felix, J. S., McMahon, L. R., & Wilkerson, J. L. (2022). Evaluation of the terpenes β -caryophyllene, α -terpineol, and γ -terpinene in the mouse chronic constriction injury model of neuropathic pain: Possible cannabinoid receptor involvement. *Psychopharmacology*, 239(5), 1475–1486. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06031-2>
- Chao, H. W.-H., Chao, W. W.-J., & Chao, H.-M. (2025). Catalpol Protects Against Retinal Ischemia Through Antioxidation, Anti-Ischemia, Downregulation of β -Catenin, VEGF, and Angiopoietin-2: In Vitro and In Vivo Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(9), 4019. <https://doi.org/10.3390/ijms26094019>
- Chen, Q., Gan, Z., Zhao, J., Wang, Y., Zhang, S., Li, J., & Ni, Y. (2014). In vitro comparison of antioxidant capacity of cumini (*Cuminum cyminum* L.) oils and their main components. *LWT - Food Science and Technology*, 55(2), 632–637. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2013.09.017>
- Crossetti, M. da G. O. (2012). Revisión integrativa de la investigación en enfermería, el rigor científico que se le exige. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 33, 10–11. <https://doi.org/10.1590/S1983-14472012000200002>

- Di Liberto, D., Iacuzzi, N., Pratelli, G., Porrello, A., Maggio, A., La Bella, S., De Blasio, A., Notaro, A., D'Anneo, A., Emanuele, S., Affranchi, F., Giuliano, M., Lauricella, M., & Carlisi, D. (2023). Cytotoxic Effect Induced by Sicilian Oregano Essential Oil in Human Breast Cancer Cells. *Cells*, *12*(23), 2733. <https://doi.org/10.3390/cells12232733>
- Dina, E., Cheilari, A., Vontzalidou, A., Karamani, D., Diamanti, I., Bagatzounis, P., Giannenas, I., Grigoriadou, K., & Aligiannis, N. (2024). Oregano and thyme by-products of olive oil aromatization process with microwave assisted extraction as a rich source of bio-active constituents. *Frontiers in Nutrition*, *11*, 1372263. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1372263>
- Fakhri, S., Yarmohammadi, M., Abbaszadeh, F., Kiani, A., & Farzaei, M. H. (2025). Unveiling the anti-inflammatory and antinociceptive effects of limonene in two models of carrageenan-induced inflammation and formalin-induced pain: Role of l-arginine/nitric oxide/cGMP/KATP channel signaling pathways, opioidergic, and benzodiazepine receptors. *Behavioural Pharmacology*. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000840>
- Fontinele, L. L., Heimfarth, L., Pereira, E. W. M., Rezende, M. M., Lima, N. T., Barbosa Gomes de Carvalho, Y. M., Afonso de Moura Pires, E., Guimarães, A. G., Bezerra Carvalho, M. T., de Souza Siqueira Barreto, R., Campos, A. R., Antonioli, A. R., Antunes de Souza Araújo, A., Quintans-Júnior, L. J., & de Souza Siqueira Quintans, J. (2019). Anti-hyperalgesic effect of (-)- α -bisabolol and (-)- α -bisabolol/ β -Cyclodextrin complex in a chronic inflammatory pain model is associated with reduced reactive gliosis and cytokine modulation. *Neurochemistry International*, *131*, 104530. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.104530>
- Gago, C., Serralheiro, A., & Miguel, M. da G. (2025). Anti-Inflammatory Activity of Thymol and Thymol-Rich Essential Oils: Mechanisms, Applications, and Recent Findings. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *30*(11), 2450. <https://doi.org/10.3390/molecules30112450>
- Gao, Q., Feng, Z., Wang, Z., Zhao, F., & Ju, J. (2025). Carvacrol induces apoptosis in *Aspergillus niger* through ROS burst. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*, *41*(7), 225. <https://doi.org/10.1007/s11274-025-04437-0>
- Ghazal, T. S. A., Schelz, Z., Vidács, L., Szemerédi, N., Veres, K., Spengler, G., & Hohmann, J. (2022). Antimicrobial, Multidrug Resistance Reversal and Biofilm Formation Inhibitory Effect of *Origanum majorana* Extracts, Essential Oil and Monoterpenes. *Plants (Basel, Switzerland)*, *11*(11), 1432. <https://doi.org/10.3390/plants11111432>
- Guo, Y., Baschieri, A., Amorati, R., & Valgimigli, L. (2021). Synergic antioxidant activity of γ -terpinene with phenols and polyphenols enabled by hydroperoxyl radicals. *Food Chemistry*, *345*, 128468. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128468>
- Hao, Y., Li, J., & Shi, L. (2021). A Carvacrol-Rich Essential Oil Extracted From Oregano (*Origanum vulgare* "Hot & Spicy") Exerts Potent Antibacterial Effects Against *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 741861. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.741861>
- Islam, M. T., Al Hasan, M. S., Chowdhury, R., Mia, E., Rakib, I. H., Yana, N. T., El-Nashar, H. A. S., Ansari, S. A., Ansari, I. A., Islam, M. A., Almarhoon, Z. M., Setzer, W. N., & Sharifi-Rad, J. (2025). Unveiling the anxiolytic and analgesic effects of citronellal in Swiss mice: In vivo and in silico insights into COX and GABAA receptor pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *398*(5), 5757–5771. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03665-9>
- Jamali, T., Kavooosi, G., Jamali, Y., Mortezaazadeh, S., & Ardestani, S. K. (2021). In-vitro, in-vivo, and in-silico assessment of radical scavenging and cytotoxic activities of *Oliveria decumbens* essential oil and its main components. *Scientific Reports*, *11*(1), 14281. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93535-8>
- Kaya, S., Yalçın, T., Ayyıldız, D., & Akyol, B. (2025). Linalool May Exert Neuroprotective Effects Against Cadmium-Induced Hippocampal Neurodegeneration by Regulating the 4-HNE/NF- κ B Signaling Pathway. *Biological Trace Element Research*. <https://doi.org/10.1007/s12011-025-04734-7>
- Khedr, M. A., Goma, A. A., Rashed, R. R., Tohamy, H. G., Shukry, M., & El-Kazaz, S. E. (2025). Thymol alleviates silica dioxide nanoparticle-induced reproductive performance toxicity via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms in male rats. *Scientific Reports*, *15*(1), 23913. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-07769-x>
- Khoshnazar, S. M., Kazemi, M., & Amirheidari, B. (2024). Neuroprotective Effects of γ -Terpinene in Rats with Acute Cerebral Ischemia: Modulation of Inflammation, Apoptosis, and Oxidation. *Neurochemical Research*, *49*(7), 1863–1878. <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04143-7>
- Kovalenko, N. A., Leontiev, V. N., Supichenko, G. N., Ahramovich, T. I., Feskova, E. V., & Shutova, A. G. (2022). Antimicrobial Properties of Essential Oils of the Monarda Genus Plants Cultivated in Belarus. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, *48*(7), 1448–1453. <https://doi.org/10.1134/S1068162022070123>
- Ladan Moghadam, A. R. (2015). Antioxidant Activity and Essential Oil Evaluation of *Satureja hortensis* L. (Lamiaceae) from Iran. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, *18*(2), 455–459. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2014.1002014>
- Li, Y., Zhou, J., Gu, J., Shao, Q., & Chen, Y. (2022). Enhanced antibacterial activity of levofloxacin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex: In vitro and in vivo evaluation. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, *215*, 112514. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112514>
- Lima, R. P., Carrea, D. de A., Garcia, V. A. dos S., Tostes Filgueiras, C., Matta Fakhouri, F., & Velasco, J. I. (2025). Development of Gelatin-Based Renewable Packaging with *Melaleuca alternifolia* Essential Oil for Chicken Breast Preservation. *Polymers*, *17*(5), 646. <https://doi.org/10.3390/polym17050646>
- Limboonreung, T., Suansilpong, T., Jumjitvi, P., Lohawittayanon, D., Krobthong, S., & Charoensutthivarakul, S. (2025). Quinazolinone Derivatives as Potential Anticancer Agents Through Apoptosis Induction in MCF-7. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(13), 6038. <https://doi.org/10.3390/ijms26136038>
- Mostafa-Hedeab, G., Hegazy, A., Mostafa, I., Eissa, I. H., Metwaly, A. M., Elhady, H. A., Eledrery, A. Y., Alruwaili, S. H., Alibrahim, A. O. E., Alenazy, F. O., Alruwaili, M. F. A., Marghel, T. A., Alruwaili, M., Saad, A. M., Bayoumi, M., El-Shazly, A. M., Martinez-Sobrido, L., & Mostafa, A. (2025). In vitro antiviral activities of thymol and Limonin against influenza viruses and SARS-CoV-2. *Scientific Reports*, *15*(1), 22587. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-06967-x>
- Nooshadokht, M., Mirzaei, M., Sharifi, I., Sharifi, F., Lashkari, M., & Amirheidari, B. (2022). In silico and in vitro antileishmanial effects of gamma-terpinene: Multifunctional modes of action. *Chemico-Biological Interactions*, *361*, 109957. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109957>

- Nouri, A., Mofasseri, M., Jahani, R., Ghodrati, M., Emam, S. M. M., & Ebadi, M.-T. (2024). Phytochemical composition, hypnotic activity, and antinociceptive properties of cumin essential oil collected from various geographical regions. *Food Science & Nutrition*, 12(11), 9025–9034. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4432>
- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan—A web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Oyedemi, S. O., Okoh, A. I., Mabinya, L. V., Pirochenva, G., & Afolayan, A. J. (2009). The proposed mechanism of bactericidal action of eugenol, and γ -terpineol and β -terpinene against *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris* and *Escherichia coli*. *African Journal of Biotechnology*, 8(7), Artigo 7. <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/60106>
- Oz, M., Lozon, Y., Sultan, A., Yang, K.-H. S., & Galadari, S. (2015). Effects of monoterpenes on ion channels of excitable cells. *Pharmacology & Therapeutics*, 152, 83–97. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.05.006>
- Öztürk, M. (2012). Anticholinesterase and antioxidant activities of Savoury (*Satureja thymbra* L.) with identified major terpenes of the essential oil. *Food Chemistry*, 134(1), 48–54. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.02.054>
- Passos, F. F. de B., Lopes, E. M., de Araújo, J. M., de Sousa, D. P., Veras, L. M. C., Leite, J. R. S. A., & Almeida, F. R. de C. (2015). Involvement of Cholinergic and Opioid System in γ -Terpinene-Mediated Antinociception. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2015, 829414. <https://doi.org/10.1155/2015/829414>
- Patwa, N., Singh, G., Sharma, V., Chaudhary, P., Sharma, B., Haque, S., Yadav, V., Satapathy, S. R., & Tuli, H. S. (2025). Targeting Gastrointestinal Cancers with Carvacrol: Mechanistic Insights and Therapeutic Potential. *Biomolecules*, 15(6), 777. <https://doi.org/10.3390/biom15060777>
- Pereira A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria/RS. 1ª Ed. UAB/NTE/UFSM
- Pina, L. T. S., Rabelo, T. K., Borges, L. P., S S Gonçalves, V., Silva, A. S., Oliveira, M. A., S S Quintans, J., Quintans Júnior, L. J., Scotti, L., Scotti, M. T., da Silva Júnior, E. G., Douglas Melo Coutinho, H., & Guimarães, A. G. (2024). Antihyperalgesic effect of γ -terpinene complexed in β -cyclodextrin on neuropathic pain model induced by tumor cells. *International Journal of Pharmaceutics*, 662, 124538. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124538>
- Pina, L. T. S., Rabelo, T. K., Trindade, G. G. G., Almeida, I. K. S., Oliveira, M. A., Santos, P. L., Souza, D. S., de Menezes-Filho, J. E. R., de Vasconcelos, C. M. L., Santos, S. L., Scotti, L., Scotti, M. T., Araújo, A. A. S., Quintans, J. S. S., Quintans, L. J., & Guimarães, A. G. (2022). γ -Terpinene complexed with β -cyclodextrin attenuates spinal neuroactivity in animals with cancer pain by Ca²⁺ channel block. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 74(11), 1629–1639. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgac052>
- Ramvalho, T. R. de O., Oliveira, M. T. P. de, Lima, A. L. de A., Bezerra-Santos, C. R., & Piuvezam, M. R. (2015). Gamma-Terpinene Modulates Acute Inflammatory Response in Mice. *Planta Medica*, 81(14), 1248–1254. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546169>
- Ravelo Martínez, S. A., Rodríguez Melendez, V. I., Rosero Rosero, J. C., Stashenko, E., & Tafurt-García, G. (2024). Volatile metabolites, antioxidant and biological activities of *Bursera simaruba* (L.) Sarg. Essential oil, from the tropical dry forest, Cesar, Colombian Caribbean Region. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 14(1), 51–63. <https://doi.org/10.1080/22311866.2024.2304596>
- Rivera-Yañez, C. R., Terrazas, L. I., Jimenez-Estrada, M., Campos, J. E., Flores-Ortiz, C. M., Hernandez, L. B., Cruz-Sanchez, T., Garrido-Fariña, G. I., Rodríguez-Monroy, M. A., & Canales-Martínez, M. M. (2017). Anti-Candida Activity of *Bursera morelensis* Ramirez Essential Oil and Two Compounds, α -Pinene and γ -Terpinene—An In Vitro Study. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(12), 2095. <https://doi.org/10.3390/molecules22122095>
- Santos, P. R., de Andrade Porto, S. M., Brandão, F. R., de Melo Souza, D. C., Rocha, M. J. S., de Alexandre Sebastião, F., Oliveira, M. R., Chaves, F. C. M., & Chagas, E. C. (2023). Efficacy of the essential oils of *Aloysia triphylla*, *Lippia gracilis* and *Piper aduncum* in the control of *Piscinoodinium pillulare* (Shaperclaus, 1954) in *Colossoma macropomum* (Cuvier, 1818). *Aquaculture*, 565, 739127. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.739127>
- Silva, G. H. O., Amaral, C. F., da Rocha, E. M. T., Cuman, R. K. N., & de Souza Silva Comar, F. M. (2025). Effect of gamma-terpinene on the articular inflammatory response. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04153-4>
- Snyder, H. (2019). Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. *Journal of Business Research*, 104, 333–339. <https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2019.07.039>
- Souza, R. P., Pimentel, V. D., de Sousa, R. W. R., Sena, E. P., da Silva, A. C. A., Dittz, D., Ferreira, P. M. P., & de Oliveira, A. P. (2024). Non-clinical investigations about cytotoxic and anti-platelet activities of gamma-terpinene. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(10), 8145–8160. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03173-w>
- Tan, K. B. C., Alexander, H. D., Linden, J., Murray, E. K., & Gibson, D. S. (2024). Anti-inflammatory effects of phytocannabinoids and terpenes on inflamed Tregs and Th17 cells in vitro. *Experimental and Molecular Pathology*, 139, 104924. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2024.104924>
- Tan, X. C., Chua, K. H., Ravishankar Ram, M., & Kuppasamy, U. R. (2016). Monoterpenes: Novel insights into their biological effects and roles on glucose uptake and lipid metabolism in 3T3-L1 adipocytes. *Food Chemistry*, 196, 242–250. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.042>
- Wu, W., Wang, D., Shi, Y., Wang, Y., Wu, Y., Wu, X., Shah, B. A., & Ye, G. (2025). 1,8-Cineole Alleviates Hippocampal Oxidative Stress in CUMS Mice via the PI3K/Akt/Nrf2 Pathway. *Nutrients*, 17(6), 1027. <https://doi.org/10.3390/nu17061027>
- Yue, Y., Li, C., Zhang, T., & Park, S. (2025). Neuroprotective Effects of SELFormer-Selected β -Citronellol and β -Caryophyllene in Vagotomized Ischemic Stroke Model Through Direct Brain Protection and Gut Microbiota Modulation. *BioFactors (Oxford, England)*, 51(4), e70031. <https://doi.org/10.1002/biof.70031>