



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

ARIEL DE SOUZA GRAÇA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DE
FOLHAS DE *Schinus terebinthifolia* RADDI (ANACARDIACEA)**

SÃO CRISTÓVÃO

2023

ARIEL DE SOUZA GRAÇA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DE
FOLHAS DE *Schinus terebinthifolia* RADDI (ANACARDIACEA)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal
de Sergipe como requisito à obtenção do grau de
Doutor em Ciências Fisiológicas.

Orientador: Prof. Dr. Charles Santos Estevam

SÃO CRISTÓVÃO

2023

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

G729a Graça, Ariel de Souza
Avaliação da atividade antitumoral do óleo essencial de folhas de *Schinus terebinthifolia* Raddi (Anacardiaceae) / Ariel de Souza Graça ; orientador Charles Santos Estevam.– São Cristóvão, SE, 2023.
146 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de Sergipe, 2023.

1. Câncer. 2. Terpenos. 3. Essências e óleos essenciais. 4. Aroeira. I. Estevam, Charles Santos, orient. II. Título.

CDU 616-006:615.277.3

ARIEL DE SOUZA GRAÇA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL DO ÓLEO ESSENCIAL DE
FOLHAS DE *Schinus terebinthifolia* RADDI (ANACARDIACEA)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal
de Sergipe como requisito à obtenção do grau de
Doutor em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em: ____/____/____

Presidente da banca: Prof. Charles Santos Estevam

1º Examinador: Dra. Brancilene Santos de Araujo

2º Examinador: Profa. Dr. Gabriel Francisco da Silva

3º Examinador: Prof. Dr. Samuel Bruno dos Santos

4º Examinador: Profa. Dr. Alexandre Luna Cândido

Dedico esta tese a minha esposa, Janaine Almeida Souza dos Santos Graça, por todo amparo, carinho e dedicação.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Sergipe.

À FAPITEC e à CAPES pela bolsa.

Ao Departamento de Fisiologia e seus professores.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas.

Ao Programa de Acompanhamento Sistemático do Aluno.

À Banca de qualificação.

Ao Laboratório de Pesquisa em Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará e à Prof.^a Dr.^a Cláudia Pessoa e equipe.

Ao Laboratório de Pesquisa em Química Orgânica de Sergipe/UFS e ao Prof. Dr. Paulo César Nogueira e equipe.

Ao Laboratório Multiusuário de Neurociência Molecular de Sergipe/UFS e ao Prof. Dr. Waldecy de Lucca Junior.

Ao Laboratório de Farmacologia do Processo Inflamatório (LAFAPI) e ao Prof. Dr. Enilton Aparecido Camargo.

Ao Núcleo de Pesquisa em Sinalização Intracelular e ao Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal. Em especial ao Dr. Jymmys Lopes dos Santos.

Ao Laboratório de Química de Produtos Naturais e Bioquímica, ao qual faço parte. Em especial ao meu orientador Prof. Dr. Charles dos Santos Estevam, pela confiança e oportunidade que me proporcionou. Aos amigos e colegas do laboratório.

Ao Laboratório de Biologia Cardiovascular e Estresse Oxidativo/UFS e à Profa. Dra. Sandra Lauton Santos. Em especial aos meus amigos Dr. Ricardo Guimarães Amaral e à Dra. Sara Albuquerque dos Santos.

Ao BIOLAB e ao meu amigo Me. Robério Oliveira Menezes Filho.

Ao Laboratório de Biofísica do Coração/UFS e à Prof.^a Dr.^a Carla Maria Lins de Vasconcelos. Em especial à minha amiga Andreza Melo de Araujo.

Ao Laboratório de Farmacologia da Inflamação e Dor/UFS e à Prof.^a Dr.^a Sara Maria Thomazzi.

Ao Prof. Ricardo Luiz Cavalcanti de Albuquerque Júnior da Universidade Federal de Santa Catarina.

Aos meus amigos de trabalho: Samuel, Deivson, Jesica, Cirlane e Sabrina.

À minha esposa, Janaine Graça, que me incentivou, apoiou e me acalentou nos momentos mais difíceis, sendo minha fonte de força, dedicação e superação.

“A mente que se abre a uma nova ideia,
jamais retorna ao seu tamanho original.”
(Albert Einstein)

RESUMO

Avaliação da atividade antitumoral do óleo essencial de folhas de *Schinus terebinthifolia* Raddi (Anacardiaceae). Ariel de Souza Graça, São Cristóvão, 2023.

Câncer é o nome dado ao conjunto de doenças com a proliferação anormal de células mutantes que tendem a invadir tecidos. Por todos é temido devido à sua elevada taxa de mortalidade, pela perspectiva de aumento desta taxa e pela carência de tratamentos eficazes. Estes, por sua vez, apresentam inúmeros efeitos colaterais podendo até mesmo levar à morte. Neste contexto, produtos naturais, como óleos essenciais, têm sido importantes na busca por novos compostos que ajudem a combater o câncer. A *Schinus terebinthifolia* tem apresentado diversas atividades contra células tumorais em experimentos *in vitro*, mostrando, portanto, um grande potencial para o tratamento do câncer. Desta maneira, o presente trabalho objetivou estudar a atividade antitumoral (*in vitro* e *in vivo*) do óleo essencial de folhas da *S. terebinthifolia* (OEST), do α -pineno e do 3-careno em camundongos com Sarcoma 180, além de estimar possíveis efeitos toxicológicos causados. O OEST foi extraído por hidrodestilação e analisado por CG/EM-DIC, sendo identificados 16 compostos; entre eles o α -pineno (39,60%) e 3-careno (35,27%) como os mais abundantes entre os majoritários. A citotoxicidade do OEST, do α -pineno e do 3-careno foi aferida contra as linhagens SNB-19 (Glioblastoma), HCT-116 (Carcinoma de cólon) e PC-3 (Carcinoma de próstata) através do ensaio de MTT. O OEST apresentou atividade contra todas as linhagens com CI_{50} variando entre 0,135 e 0,424 $\mu\text{g/mL}$. O α -pineno e 3-careno, nas concentrações testadas, não apresentaram atividade citotóxica; isto sugere que a atividade do óleo não está restrita à ação exclusiva destes compostos. O OEST apresentou atividade antitumoral contra o S180, inibindo o crescimento do tumor em 89,8% e 69,1% nas doses de 50 e 100 mg/kg (i.p.) e o 3-careno inibiu 49,3% e 66,7% nas doses de 25 e 50 mg/kg (i.p.). O α -pineno, embora tenha reduzido o tamanho do tumor nas doses testadas, não apresentou diferença estatística com o CTRL. O 5-FU (controle positivo) inibiu o tumor em 80,3% na dose de 25 mg/kg (i.p.). O efeito foi corroborado com a análise histopatológica dos tumores. Sobre a avaliação da massa corporal, os animais testados não apresentaram alteração, diferentemente daqueles que fizeram uso do 5-FU, que causou radical redução. A avaliação sobre os órgãos dos animais avaliados (fígado, rins, baço, coração, cérebro, estômago e pulmões) revelou pequenas alterações no baço em áreas focais nas doses do grupo OEST100 e CAR50, contudo houve notória atrofia na polpa branca no grupo 5-FU. A avaliação hematológica revelou que todas as doses testadas do α -pineno e a maior dose do 3-careno elevaram o nível dos leucócitos totais; este nível e o nível das plaquetas diminuíram drasticamente pelo 5-FU, deixando os animais suscetíveis a infecções e hemorragia. Pequenos aumentos na densidade de plaquetas foram observados nas maiores doses de todos os grupos tratados quando comparados ao VEI, mas não em comparação com o CTRL. Não se constatou alteração nos parâmetros bioquímicos (AST, ALT, ureia e creatinina). Diante destes resultados, podemos afirmar que o OEST (50 mg/kg) possui atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo*, com toxicidade nula.

Palavras-Chave: Câncer; Óleos essenciais; Careno; Terpenos; Aroeira.

ABSTRACT

Evaluation of the antitumor activity of essential oil from leaves of *Schinus terebinthifolia* Raddi (Anacardiaceae). Ariel de Souza Graça, São Cristóvão, 2023.

Cancer is the name given to the set of diseases with the abnormal proliferation of mutated cells that tend to invade tissues. It is feared by everyone due to its high mortality rate, the prospect of an increase in this rate and the lack of effective treatments. These, in turn, have numerous side effects and can even lead to death. In this context, natural products, such as essential oils, have been important in the search for new compounds that help fight cancer. *Schinus terebinthifolia* has shown several activities against tumor cells *in vitro* experiments, thus showing great potential for the treatment of cancer. Thus, the present work aimed to study the antitumor activity (*in vitro* and *in vivo*) of essential oil from leaves of *S. terebinthifolia* (OEST), α -pinene and 3-carene in mice with Sarcoma 180, in addition to estimating possible effects toxicological causes. OEST was extracted by hydrodistillation and analyzed by GC/ME-FID, and 16 compounds were identified, including α -pinene (39.60%) and 3-carene (35.27%) as the most abundant among the major compounds. The cytotoxicity of OEST, α -pinene and 3-carene was measured against SNB-19 (Glioblastoma), HCT-116 (Colon carcinoma) and PC-3 (Prostate carcinoma) cell lines using the MTT assay. OEST showed activity against all strains with CI_{50} ranging between 0.135 and 0.424 $\mu\text{g/mL}$. α -pinene and 3-carene, at the concentrations tested, did not show cytotoxic activity; this suggests that the activity of the oil is not restricted to the exclusive action of these compounds. OEST showed antitumor activity against S180, inhibiting tumor growth by 89.8% and 69.1% at doses of 50 and 100 mg/kg (i.p.) and 3-carene inhibited 49.3% and 66.7 % at doses of 25 and 50 mg/kg (i.p.). α -pinene, although it reduced tumor size at the doses tested, showed no statistical difference with CTRL. 5-FU (positive control) inhibited the tumor by 80.3% at a dose of 25 mg/kg (i.p.). The effect was corroborated with the histopathological analysis of the tumors. Regarding the evaluation of body mass, the tested animals did not show alteration, unlike those that used 5-FU, which caused a radical reduction. The evaluation of the evaluated organs (liver, kidneys, spleen, heart, brain, stomach and lungs) revealed small changes in the spleen in focal areas at the doses of the OEST100 and CAR50 group, however there was a noticeable atrophy in the white pulp in the 5-FU group. Hematological evaluation revealed that all tested doses of α -pinene and the highest dose of 3-carene raised the level of total leukocytes; this level and platelets were drastically reduced by 5-FU, leaving the animals susceptible to infections and hemorrhage. Small increases in platelet density were seen at the highest doses in all treated groups when compared to VEI, but not to CTRL. There was no change in biochemical parameters (AST, ALT, urea and creatinine). Given these results, we can state that OEST (50 mg/kg) has antitumor activity *in vitro* and *in vivo*, with zero toxicity.

Key words: Cancer; Essencial oils; Carene Terpenes; Aroeira.

RESUMO PARA A SOCIEDADE

Avaliação da atividade antitumoral do óleo essencial de folhas de *Schinus terebinthifolia* Raddi (Anacardiaceae). Ariel de Souza Graça, São Cristóvão, 2023.

Câncer é o nome dado ao conjunto de doenças com o aumento anormal do número de células mutantes que tendem a invadir tecidos do corpo. Por todos é temido devido à sua elevada taxa de mortalidade e pela dificuldade no tratamento que, inclusive, apresenta inúmeros efeitos colaterais podendo até mesmo levar à morte. Neste contexto, produtos naturais, como óleos essenciais, têm sido importantes na busca por novos medicamentos que ajudem a combater o câncer. A aroeira (*Schinus terebinthifolia*) é uma planta que, como vários estudos apontam, possui um grande potencial para o tratamento do câncer. Desta maneira, este trabalho teve como objetivo estudar a atividade anticancerígena do óleo essencial obtido de folhas da *Schinus terebinthifolia* (que chamamos OEST), e também verificar a atividade de dois compostos presentes no óleo: o α -pineno e o 3-careno. Além disto, procuramos verificar possíveis efeitos colaterais. O OEST foi extraído e, em seguida, sua constituição química foi analisada. Esta análise identificou 16 compostos presentes no óleo, entre eles o α -pineno e 3-careno. Para avaliar a atividade anticancerígena, primeiramente testamos o óleo da aroeira e estes dois compostos em células tumorais e vimos que apenas o óleo foi eficaz. Em seguida fizemos outro tipo de teste anticancerígeno agora colocando um tumor (chamado de sarcoma 180) em camundongos e fizemos o tratamento por sete dias. Ao final, observamos que o OEST e o 3-careno foram eficazes. O destaque foi que a dose de 50 mg/kg do OEST foi tão eficaz quanto o 5-FU (um quimioterápico já utilizado para o tratamento de diversos tipos de câncer). Posteriormente avaliamos os possíveis efeitos colaterais como mudança no peso do corpo, no peso dos órgãos e nas análises de teste do sangue. Observamos que o OEST, o α -pineno e o 3-careno não apresentaram efeitos colaterais severos, o que diversos remédios usados contra o câncer apresentam (como diminuição no peso do corpo, alterações no fígado, baço, rins e coração; além da redução das células de defesa e das plaquetas). Por isso, podemos afirmar que o óleo essencial da aroeira (OEST), principalmente na dose de 50 mg/kg, possui atividade cancerígena, sem efeitos colaterais no presente trabalho. Isto posto, ainda necessitamos de mais estudos para compreender melhor o funcionamento do óleo no organismo e rastrear qualquer efeito colateral que possa ser descoberto por outros meios. Somente a partir de mais estudos, inclusive com testes clínicos em humanos, poderemos utilizar na dose certa e com segurança.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema gráfico de tumores benignos <i>versus</i> tumores malignos.....	4
Figura 2: Respostas adaptativas da célula ou tecido no processo de tumorigênese.	6
Figura 3: Os estágios da carcinogênese.....	7
Figura 4: Marcadores do câncer postuladas por Hanahan (2022).	12
Figura 5: Espécime de <i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi.	25
Figura 6: Delineamento experimental envolvendo as etapas de análise vegetal, atividade antitumoral e toxicidade sistêmica.....	41
Figura 7: População natural de <i>Schinus terebinthifolia</i> Raddi localizada no município de São Cristóvão, Sergipe.....	42
Figura 8: Cromatograma do óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> Raddi obtido por CG/EM.	53
Figura 9: Média da massa (g) do tumor dos animais em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	59
Figura 10: Média da variação da massa (g) corporal dos animais em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	63
Figura 11: Média da massa (g) do fígado por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	65
Figura 12: Média da massa (g) do baço por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	66
Figura 13: Média da massa (g) do coração por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	67
Figura 14: Média da massa (g) dos rins por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	68
Figura 15: Média da massa (g) do cérebro por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	68
Figura 16: Média da massa (g) do estômago por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	69

Figura 17: Média da massa (g) dos pulmões por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	69
Figura 18: Avaliação dos parâmetros bioquímicos de animais presentes no soro sanguíneo, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.).	76
Figura 19: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo controle (CTRL), tratados com veículo (DMSO 2%), coradas em HE, com destaque nos achados de necrose, fibrose e angiogênese, presentes neste grupo.	78
Figura 20: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo controle (CTRL), tratados com veículo (DMSO 2%), coradas em HE, com destaque nos achados de invasão tumoral no tecido adiposo, muscular, vasos linfáticos e fibras nervosas, presentes neste grupo.	79
Figura 21: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo controle (CTRL), tratados com veículo (DMSO 2%), coradas em HE, com destaque nas morfologias e fases das células tumorais, presentes neste grupo.	80
Figura 22: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo controle (CTRL), tratados com veículo (DMSO 2%), coradas em HE, com destaque nas fases de mitose com e sem atipia celular, presentes neste grupo (400x).	81
Figura 23: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com óleo essencial de <i>Schinus terebinthifolia</i> a 25 mg/kg (OEST25), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.	83
Figura 24: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com óleo essencial de <i>Schinus terebinthifolia</i> a 50 mg/kg (OEST50), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.	84
Figura 25: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com óleo essencial de <i>Schinus terebinthifolia</i> a 100 mg/kg (OEST100), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.	85
Figura 26: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com α -pineno 12,5 mg/kg (PIN12), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.	86
Figura 27: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com α -pineno 25 mg/kg (PIN25), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.	87
Figura 28: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com α -pineno 50 mg/kg (PIN50), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.	88

Figura 29: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com 3-careno 12,5 mg/kg (CAR12), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.	89
Figura 30: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com 3-careno 25 mg/kg (CAR25), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.....	90
Figura 31: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com 3-careno 50 mg/kg (CAR50), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.....	91
Figura 32: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com 5-fluorouracil 25 mg/kg (5-FU), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo.	92
Figura 33: Fotomicrografias de secções histológicas dos tumores tipo sarcoma 180 representativas dos padrões de invasão neoplásica nos diferentes grupos experimentais, marcadas com HE (100x).	93
Figura 34: Secções histológicas dos baços removidos dos animais submetidos aos diferentes tratamentos experimentais, coradas em HE (100x).	95
Figura 35: Secções histológicas de rins removidos dos animais submetidos aos diferentes tratamentos experimentais, coradas em HE (100x).	96
Figura 36: Secções histológicas de corações removidos dos animais submetidos aos diferentes tratamentos experimentais, coradas em HE (400x).	97
Figura 37: Secções histológicas de fígados removidos dos animais submetidos aos diferentes tratamentos experimentais, coradas em HE (400x).	100
Figura 38: Tumores dos animais em animais tratados com óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), α -pineno ou 3-careno, por 07 dias.....	124

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos grupos para avaliação da atividade antitumoral em modelo de sarcoma 180 (S180).	47
Tabela 2: Composição química do óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> obtida por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG/EM-DIC).	52
Tabela 3: Média do percentual de inibição do crescimento celular (IC%) do óleo essencial de folhas da <i>Schinus terebinthifolia</i> - OEST (4,5 µg/ml), α -pineno (20 µg/ml) e 3-careno (20 µg/ml).	55
Tabela 4: Determinação da concentração inibitória de 50% (CI ₅₀) no intervalo experimental (IE) do óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), do α -pineno e do 3-careno em diferentes linhagens tumorais.	56
Tabela 5: Efeito do óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), do α -pineno e do 3-careno sobre parâmetros leucocitários do sangue periférico de camundongos inoculados com tumor sarcoma 180 (S180).	72
Tabela 6: Efeito do óleo essencial de folhas de <i>S. terebinthifolia</i> (OEST), do α -pineno e do 3-careno sobre parâmetros eritrocitários do sangue periférico de camundongos inoculados com tumor sarcoma 180 (S180).	74

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Quimioterápicos utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer.	16
Quadro 2: Compostos majoritários encontrados em óleos essenciais de folhas e frutos de <i>Schinus terebinthifolia</i>	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

'	Minuto(s)
''	Segundo(s)
®	Referência
14-3-3σ	Proteína reguladora negativa do ciclo celular
253J-BV	Linhagem de célula tumoral de bexiga humana
5-FU	5-fluorouracil
5-FU	Grupo tratado com 5-fluorouracil na dose de 25 mg/kg/dia
786-0	Linhagem de carcinoma de células renais hipertriplóide
786-O	Linhagem de carcinoma de células renais hipertriplóide
A	Média da massa do tumor no grupo controle negativo
A2058	Linhagem de melanoma metastático humano
A-549	Linhagem de células epiteliais basais alveolares humanas adenocarcinômicas
ABTS	Ácido 2,2'-azino-bis(ácido 3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico
AKT	Proteína quinase B
AL	Alagoas
ALT	Alanina-aminotransferase
ANOVA	Análise de variância
Anti-CD20	Anti-antígeno de linfócito B CD20
Anti-CD3	Anti-antígeno de linfócito T CD3
Anti-EGF	Anti-fator de crescimento epidérmico
Anti-PD-L1	Anti-proteína de morte programada-ligante 1
Anti-VEGF	Anti-Fator de crescimento endotelial vascular
ASE	Acervo do herbário da Universidade Federal de Sergipe
ASICs	Canais iônicos de detecção de ácido
AST	Aspartato-aminotransferase
ATP	Adenosina trifosfato
B	Média da massa do tumor nos animais tratados
B16-F10	Linhagem celular de melanoma murino
B16F10-Nex2	Linhagem celular de melanoma murino
BEL-7402	Linhagem de carcinoma hepatocelular humano
BW 5147	Linhagem de linfoma celular
CA	Califórnia
Caco-2	Linhagem de adenocarcinoma colorretal humano
CAR12	Grupo tratado com 3-careno na dose de 12,5 mg/kg/dia
CAR25	Grupo tratado com 3-careno na dose de 25 mg/kg/dia
CAR50	Grupo tratado com 3-careno na dose de 50 mg/kg/dia
CARO	Capacidade de absorção de radicais de oxigênio
CAT	Capacidade antioxidante total
CAT	Catalase
CCL11	Ligante 11 de quimiocina CC
CCL5	Ligante 5 de quimiocina CC

CD30	Antígeno CD30
CD52	Antígeno CD52
CE	Células epitelioides
cél	Célula(s)
CEPA	Comitê de Ética em Pesquisa Animal
CG	Cromatografia gasosa
CHCM	Concentração da hemoglobina corpuscular média
CI ₅₀	Concentração inibitória média de 50%
CIT	Cromatograma de íon total
CmE	Células com morfologia epitelióide
CmR	Células com morfologia rabdoide
C-Myc	Um tipo de oncogene
CO ₂	Dióxido de carbono
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CR	Células rabdoídes
CT-26	Linhagem celular de carcinoma de colorretal murino
CTLA4	Antígeno 4 associado a linfócitos T citotóxicos
CTRL	Grupo controle
CTv	Células tumorais viáveis
CV	Células com balonização e vacuolização citoplasmática
CVP	Contrações ventriculares prematuras
DIC	Detector por ionização de chama
DMSO	Dimetilsilfóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DPM	Desvio padrão da média
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazil
DU145	Linhagem celular de câncer de próstata humano
E.U.A.	Estados Unidos da América
EGF-2	Fator de crescimento epidérmico 2
EM	Espectrometria de massa
EpCAM	Molécula de adesão celular epitelial
ERK	Quinase regulada extracelularmente
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ES	Espírito Santo
<i>et al.</i>	<i>et alli</i>
eV	Elétron(s)-volt
FACs	Fibroblastos associados ao câncer
FC	Frequência cardíaca
Fi	Fibrose intersticial focal
fL	Fentolitro
FNp	Fibra nervosa periférica
FRAP	Potência antioxidante redutora férrica
G2	Gap 2 (Fase da interfase)
GLOBOCAN	Projeto global de observação do câncer

GPx	Glutationa peroxidase
GSH	Glutationa reduzida
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HB	Hemoglobina(s)
HCM	Média corpuscular da hemoglobina
HCT-116	Linhagem tumoral de carcinoma de cólon humano
HCT-8	Linhagem tumoral de carcinoma de cólon humano
HE	Hematoxilina-Eosina
HeLa	Linhagem celular de carcinoma cervical humano
HEM	Eritrócito
HEp-2	Linhagem celular de carcinoma laríngeo humano
HepG2	Linhagem celular de carcinoma hepatocelular
HepJ5	Linhagem celular de carcinoma hepatocelular humano
HL-60	Linhagem celular de leucemia humana
HSV-1	Herpes simples tipo 1
HT	Hematócrito
HT-29	Linhagem celular de adenocarcinoma colorretal humano
i.p.	Via intraperitoneal
IC%	Percentual de inibição de crescimento
IE	Ionização eletrônica
IE	Intervalo experimental
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INF	Inflamação crônica
IRR exp	Índice de retenção experimental
IRR lit	Índice de retenção encontrada na literatura
ITC	Inibição total do crescimento
K562	Linhagem celular de carcinoma hepatocelular humano
KYSE70	Linhagem celular de carcinoma escamoso de esôfago humano
LAFAPI	Laboratório de Farmacologia do Processo Inflamatório
LBC	Laboratório de Biofísica do Coração
LOE	Laboratório de Oncologia Experimental
LOOH	Hidroperóxido lipídico
M	Fase mitótica
m/z	Massa por carga
m ₀	Massa corporal inicial
MAT	Microambiente tumoral
MATs	Macrófagos associados a tumores
MAYV	Vírus Mayaro
MCF-7	Linhagem celular de câncer de mama
MDA-MB-231	Linhagem de celular de câncer de mama humano
MDA-MB-435	Linhagem celular de melanoma
m _f	Massa corporal final
mt	Massa do tumor

MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetil tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NCI-292	Linhagem celular de carcinoma mucoepidermóide pulmonar
NCI-ADR/RES	Linhagem celular de tumor ovariano multirresistente à drogas
NCI-H358	Linhagem celular de carcinoma pulmonar broncoalveolar
NCI-H460	Linhagem celular de carcinoma pulmonar de células não pequenas humano
Nec	Necrose coagulativa de células tumorais
NF- κ B	Factor nuclear kappa B
NK	Natural Killer (células de defesa do sistema imune)
NMDA	Agonista do receptor glutamatérgico
NO	Óxido nítrico
Nrf2	Fator de transcrição relacionado ao fator nuclear eritroide 2
O	Oeste
O ₂ -	Oxigênio ionizado
OE	Óleos essenciais
OEST	Óleo essencial de <i>Schinus terebinthifolia</i>
OEST100	Grupo tratado com óleo essencial de <i>Schinus terebinthifolius</i> na dose de 100 mg/kg/dia
OEST25	Grupo tratado com óleo essencial de <i>Schinus terebinthifolius</i> na dose de 25 mg/kg/dia
OEST50	Grupo tratado com óleo essencial de <i>Schinus terebinthifolius</i> na dose de 50 mg/kg/dia
-OH	Hidroxila ionizada
OVCAR-3	Linhagem celular de carcinoma ovariano humano
OVCAR-8	Linhagem celular de carcinoma ovariano humano
p38	Proteína mitógena p38
p53	Proteína de supressão tumoral p53
PA-1	Linhagem celular de teratocarcinoma ovariano humano
PANC-1	Linhagem celular de câncer pancreático humano
PARP	Enzima poli (ADP-ribose) polimerase
PBS	Solução tamponada de fosfato
PC-3	Linhagem tumoral de carcinoma de próstata
PI%	Percentual de inibição
PI3K	Fosfoinosítideo 3-quinase
PIN12	Grupo tratado com α -pineno na dose de 12,5 mg/kg/dia
PIN25	Grupo tratado com α -pineno na dose de 25 mg/kg/dia
PIN50	Grupo tratado com α -pineno na dose de 50 mg/kg/dia
PLT	Plaqueta(s)
RANTES	Regulado após a ativação, células T normais expressas e secretadas
Redox	Oxirredução
RNA	Ácido ribonucleico
RXR	Receptor retinóide X

S	Sul
<i>S. terebinthifolia</i>	<i>Schinus terebinthifolia</i>
S180	Sarcoma 180
SE	Sergipe
SF-295	Linhagem celular de glioblastoma humano
SisGen	Sistema nacional de gestão do patrimônio genético e do conhecimento tradicional associado
SiSo	Linhagem celular de adenocarcinoma cervical uterino humano
SKBR-3	Linhagem celular de câncer de mama
SK-MEL-30	Linhagem celular de melanoma humano
SKOV-3	Linhagem celular de câncer de ovário humano
SKOV-3/PAX	Linhagem celular de câncer de ovário humano resistente ao paclitaxel
SMMC-7721	Linhagem celular de carcinoma hepatocelular
SNB-19	Linhagem tumoral de glioblastoma
SOD	Superóxido dismutase
SUS	Sistema único de saúde
SW48	Linhagem celular de adenocarcinoma de cólon humano
SW480	Linhagem celular de adenocarcinoma de cólon humano
T24	linhagem celular de câncer de bexiga humana
T47D	Linhagem celular de câncer de mama humano
TA	Tecido adiposo
TGF- β 1	Fator de crescimento transformador beta 1
TGF- β 2	Fator de crescimento transformador beta 2
TMEE	Tecido muscular estriado esquelético
TR	Tempo de retenção
TRPA1	Potencial receptor transitório anquirina 1
TRPV1	Potencial receptor transitório vanilóide 1
U	Unidade internacional
u.a.	Unidade arbitrária
U251	Linhagem celular de glioma
U373	Linhagem celular de glioma
U87	Linhagem celular de glioma
U87MG	Linhagem celular de glioblastoma humano
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFS	Universidade Federal de Sergipe
v.o.	Via oral
VCM	Volume corpuscular médio
VEI	Veículo
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
Y79	Linhagem celular de retinoblastoma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 CÂNCER	4
2.1.1 Tumorigênese, oncogênese e carcinogênese.....	5
2.1.2 Metabolismo do câncer	7
2.1.3 Marcadores do câncer	10
2.1.4 Incidência do câncer	13
2.1.5 Tratamentos contra o câncer	13
2.2 ÓLEO ESSENCIAL, UM PRODUTO NATURAL COM ATIVIDADE ANTICÂNCER.....	18
2.3 ANACARDIACEAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL.....	19
2.4 <i>SCHINUS TEREBINTHIFOLIA</i> RADDI	23
2.4.1 Caracterização botânica	23
2.4.2 Etnobotânica	26
2.4.3 Composição fitoquímica do óleo essencial	27
2.4.4 Atividades biológicas dos extratos.....	31
2.4.5 Atividades biológicas do óleo essencial.....	35
3 OBJETIVOS	40
3.1 OBJETIVO GERAL	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
4 METODOLOGIA.....	41
4.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	41
4.2 COLETA E PROCESSAMENTO DO MATERIAL VEGETAL	42
4.3 EXTRAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL.....	43
4.4 IDENTIFICAÇÃO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DO OEST	43
4.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA	44
4.6 AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTITUMORAL SOBRE O SARCOMA 180	45
4.6.1 Manutenção do Sarcoma 180 (S180).....	45
4.6.2 Delineamento experimental.....	46
4.6.3 Análises do efeito antitumoral.....	48
4.7 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS TOXICOLÓGICOS	49
4.7.1 Determinação da massa corporal.....	49
4.7.2 Determinação da massa do tumor e dos órgãos.....	49
4.7.3 Análises hematológicas.....	49
4.7.4 Análises bioquímicas.....	50
4.7.5 Análise histopatológica.....	50
4.9 ESTATÍSTICA	51
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
5.1 RENDIMENTO E IDENTIFICAÇÃO QUÍMICA DO OEST.....	52

5.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA	54
5.3 AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTITUMORAL SOBRE O SARCOMA 180	58
5.4 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS TOXICOLÓGICOS	63
5.4.1 <i>Determinação da massa corporal</i>	63
5.4.2 <i>Avaliação da massa dos órgãos</i>	64
5.4.3 <i>Avaliação dos parâmetros hematológicos</i>	69
5.4.4 <i>Avaliação dos parâmetros bioquímicos</i>	75
5.4.5 <i>Avaliação histopatológica</i>	77
6 CONCLUSÃO	101
7 REFERENCIAL TEÓRICO	102
ANEXOS	121
ANEXO A – REGISTRO DE UM ESPÉCIME DE <i>SCHIUS TEREBINTHIFOLIA</i> RADDI DEPOSITADO NO ASE-HERBÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE.	121
ANEXO B – REGISTRO DE PATRIMÔNIO GENÉTICO CADASTRADO NO SISGEN PARA FINS DE PESQUISA CIENTÍFICA.	122
ANEXO C – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DE ESTUDO ENVOLVENDO ANIMAIS PARA FINS DE PESQUISA CIENTÍFICA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ANIMAL.	123
ANEXO D – ESPÉCIMES DE TUMORES RETIRADOS DOS ANIMAIS.	124

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma causa consideravelmente séria de morbidade e mortalidade e consiste no principal problema de saúde pública em todo o mundo, figurando entre as quatro maiores causas de morte prematura na maioria dos países, por levar o indivíduo à morte antes dos 70 anos de idade (BRAY *et al.*, 2018; INCA, 2019). Aspectos como envelhecimento e alteração na distribuição e prevalência dos fatores de risco do câncer influenciam a incidência desta doença e a consequente mortalidade. A recente estimativa para o Brasil foi referente ao triênio 2020-2022, que projetou a ocorrência de 625 mil novos casos de câncer, com destaque para o câncer de pele não melanoma, com previsão de 177 mil casos (INCA, 2019).

Neste contexto, países que buscam difundir medidas comprovadas de prevenção e cuidados prestados contra o câncer contribuem para o controle global da doença, na medida em que favorecem a construção e o aperfeiçoamento de uma infraestrutura capaz de lidar com diferentes demandas referentes a esta enfermidade (SUNG *et al.*, 2021).

A habilidade do câncer de multiplicar-se sem limites combinada com sua capacidade de invadir e colonizar tecidos circundantes torna-o particularmente perigoso. Uma célula que anormalmente aumenta de tamanho e divide-se fora de controle é chamada de neoplasia ou tumor benigno, mas quando há invasão e colonização de outras regiões são chamadas de tumor maligno ou câncer, podendo desenvolver tumores secundários (metástases) e são de difícil erradicação (ALBERTS *et al.*, 2017). Cerca de um quinto da espécie humana morrerá de câncer (ALBERTS *et al.*, 2017).

Os principais tratamentos contra o câncer têm sido a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, os quais podem ser usados em conjunto, com variações referentes à suscetibilidade dos tumores às modalidades terapêuticas e à melhor sequência da sua administração. Os principais objetivos dos tratamentos são a cura, o prolongamento e a melhora da qualidade de vida (BAYALA *et al.*, 2014; INCA, 2020).

Apesar disto, os quimioterápicos causam diversos efeitos colaterais, aumentando a toxicidade, a qual tende a ser agravada conforme o tempo de exposição. Faz-se necessário, portanto, que haja uma redução dos efeitos colaterais induzidos pelos

fármacos, para melhorar a qualidade e a sobrevida dos pacientes (BOOGAARD; KOMNINOS; VERMEIJ, 2022).

Neste sentido, produtos naturais extraídos de plantas, como os óleos essenciais (OE), possuem diversas atividades biológicas, e estes, notadamente, constituem fonte potencial de substâncias antitumorais, possuindo atividades antioxidantes, antimutagênicas e antiproliferativas (SHARMA *et al.*, 2022; TALIB *et al.*, 2022). Tais características permitem que os produtos naturais sejam compreendidos e utilizados como objeto de estudo no desenvolvimento e aperfeiçoamento de drogas e terapias contra diversos tipos de doenças, incluindo o câncer. Neste contexto, o Brasil se destaca por possuir uma flora rica em espécies passíveis de pesquisa (MATSUO *et al.*, 2011).

Uma família amplamente estudada é a Anacardiaceae, com evidências do seu efeito citotóxico contra células cancerosas de linhagens como: 253J-BV (câncer de bexiga), A-549 (adenocarcinoma alveolar pulmonar), Caco-2 (adenocarcinoma de colorretal), HCT-116 (carcinoma de cólon), HeLa (carcinoma cervical), HepG2 (carcinoma laríngeo), HL-60 (leucemia), MCF-7 (câncer de mama), MDA-MB-231 (câncer de mama), PANC-1 (câncer de pâncreas), PC-3 (carcinoma de próstata), SK-MEL-30 (melanoma), SMMC-7721 (carcinoma hepatocelular), SW480 (adenocarcinoma de cólon), T47D (câncer de mama) e U87MG (glioblastoma) (ABOALHAIJAA *et al.*, 2019; LI *et al.*, 2020; TABANCA *et al.*, 2020). Nesta família, uma das espécies mais estudadas é a *Schinus terebinthifolia* que, no Brasil, é popularmente conhecida como aroeira, aroeira da praia, aroeira-vermelha, aroeira do Brasil, etc. Ela ocorre ao longo da Mata Atlântica, pelo litoral do país, desde o Rio Grande do Norte até o Rio Grande do Sul (LORENZI; MATOS, 2002; MORTON, 1978).

Tradicionalmente, a aroeira é utilizada para tratar diversas doenças como inflamações, diabetes, inchaços linfáticos, doenças cardiovasculares e, em especial, tumores e câncer (BEZERRA, 2022; CERQUEIRA *et al.*, 2020; DE LIMA *et al.*, 2006; LORENZI; MATOS, 2002; MORTON, 1978; ULIANA *et al.*, 2016). Alguns estudos apontam que a *Schinus terebinthifolia* apresenta atividade anticancerígena contra linhagens de células como: 786-O (carcinoma de células renais hipertriplóide), A2058 (melanoma metastático), B16F10-Nex2 (melanoma murinho), DU145 (câncer de próstata), HeLa (carcinoma cervical), HL-60 (leucemia), HT-29 (adenocarcinoma

colorretal), K562 (carcinoma hepatocelular), MCF-7 (câncer de mama), NCI-ADR/RES (tumor ovariano multirresistente à drogas), NCI-H460 (carcinoma pulmonar), OVCAR-3 (carcinoma ovariano), PC-3 (carcinoma de próstata) e U251 (glioma) (BENDAOUD *et al.*, 2010; DA SILVA *et al.*, 2019; QUEIRES *et al.*, 2006; SANTANA *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2017A; SILVA *et al.*, 2017B). Entretanto estudos desta planta em modelos animais são ausentes.

Neste sentido, o presente trabalho se propôs a estudar a atividade antitumoral (*in vitro* e *in vivo*) do óleo essencial de folhas da *Schinus terebinthifolia*, do α -pineno e 3-careno (compostos majoritários presentes no óleo) em camundongos com Sarcoma 180, além de avaliar possíveis efeitos toxicológicos gerados.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER

Uma célula normal possui dois períodos distintos, o período de crescimento celular (interfase) e o período de divisão celular (mitose/meiose). Em condições de homeostasia, a proliferação celular não ocorre em condições limitantes de crescimento; diferentemente do que acontece com células anormais (ALBERTS *et al.*, 2017; BLAGOSKLONNY, 2022).

Quando uma célula anormal começa a aumentar sua massa e a proliferar-se de maneira exacerbada e fora de controle, há a formação de um tumor. Esta formação é chamada de neoplasia e tem como significado “novo crescimento”. Quando uma neoplasia surge e ela possui crescimento de forma organizada, geralmente lenta e expansiva, apresentando limites bem definidos e, portanto, não é invasiva, é chamada de tumor benigno. Embora este tipo de tumor não invada os tecidos vizinhos, pode comprimir os órgãos e os tecidos adjacentes. O mioma (que tem origem no tecido muscular liso), o lipoma (que tem origem no tecido gorduroso) e o adenoma (tumor benigno das glândulas) são exemplos de tumores benignos. Contudo, quando estas células manifestam um maior grau de autonomia e têm a capacidade de invadir tecidos e órgãos adjacentes, elas são chamadas de tumor maligno ou câncer (Figura 1) (ALBERTS *et al.*, 2017; INCA, 2020).

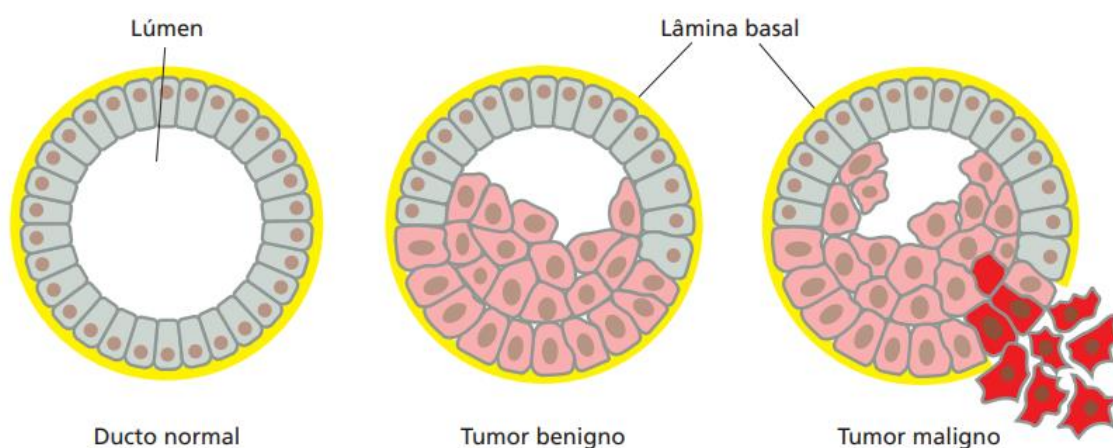


Figura 1: Esquema gráfico de tumores benignos *versus* tumores malignos. Um tumor glandular benigno (células rosa; um adenoma) permanece dentro da lâmina basal (amarelo) que marca o limite da estrutura normal (um ducto, neste exemplo). Em contraste, um tumor glandular maligno (células vermelhas, um adenocarcinoma) pode se desenvolver a partir de uma célula tumoral benigna, e ele destrói a integridade do tecido, como ilustrado. Esses tumores podem assumir muitas formas diferentes. Fonte: Alberts *et al.* (2017).

A palavra câncer tem sua origem da palavra “*karkínos*” que vem do grego e tem como significado caranguejo, isto porque os primeiros tumores verificados na época se assemelhavam ao crustáceo. Este termo foi cunhado pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, que viveu entre 460 e 377 a.C. Entretanto, embora vulgarmente se pense no câncer como uma doença, ele é um nome geral dado a uma série de mais de 100 doenças, que tem como semelhança o crescimento desordenado de células com uma grande tendência de invadir tecidos e órgãos vizinhos (INCA, 2020).

A invasividade é uma característica essencial das células cancerosas, pois ela permite às células malignas se desprender do local alojado, penetrar na corrente sanguínea ou os vasos linfáticos e formar tumores secundários em outros locais do corpo. Estes tumores que migraram são denominados metástases (INCA, 2020).

2.1.1 Tumorigênese, oncogênese e carcinogênese

Tumorigênese e oncogênese se referem à origem do crescimento de uma neoplasia. Já o termo carcinogênese tem mais especificidade à origem de uma neoplasia maligna. De maneira geral, estes termos são denominados para o processo de formação do câncer, desde uma célula cancerosa que se prolifera e dá origem a um tumor visível. Esta formação é uma resposta adaptativa de uma célula ou tecido às mudanças que ocorrem como resultado da exposição a condições perigosas. Estas condições podem ser o efeito cumulativo de diferentes fatores ou agentes cancerígenos ou carcinógenos, que por sua vez são responsáveis pelo início, promoção e progressão do tumor. Além disto, a gênese do câncer é determinada pela exposição, quantidade e durabilidade dos agentes com os quais a célula ou tecido entram em contato; além da interação de diferentes agentes. (INCA, 2020; MORTEZAEE; MAJIDPOOR, 2022).

Ainda, as causas internas, como hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas são, na maioria das vezes, geneticamente predeterminadas e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Apesar de o fator genético exercer um importante papel na formação dos tumores (oncogênese), são raros os casos de câncer que se devem exclusivamente a fatores hereditários, familiares e étnicos (NCA, 2020).

O tabagismo, o envelhecimento, o álcool, etc., são exemplos de fatores responsáveis por alterar o ambiente do tecido ou célula, deixando o microambiente ácido, ou com hipóxia, ou causando inflamação, entre outros (Figura 2). Estas alterações podem causar respostas adaptativas, como heterogeneidade, flexibilidade e plasticidade que funcionam como promotores de características tumorais, que são: tolerância às alterações oxidativas no ambiente celular (tolerância redox), variação nas predileções metabólicas em relação às necessidades do tumor (reprogramação metabólica), ativação da via angiogênica, mecanismo de defesa celular contra o sistema imune, bloqueio da morte celular, crescimento irrestrito e, por fim, invasão de tecidos/órgãos e metástase (MORTEZAEI; MAJIDPOOR, 2022).

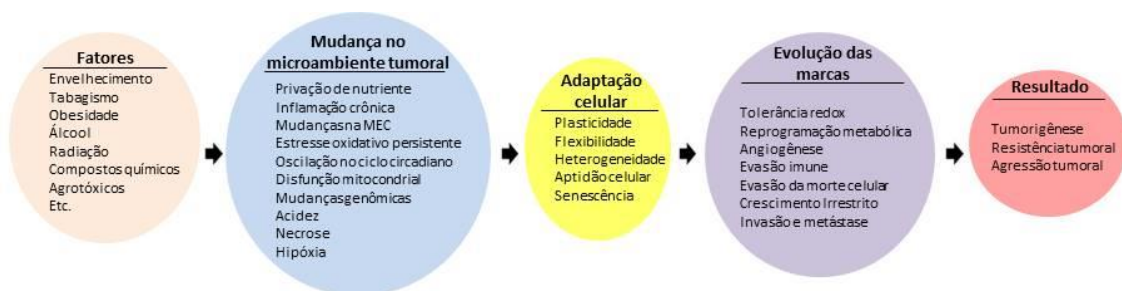


Figura 2: Respostas adaptativas da célula ou tecido no processo de tumorigênese. Adaptado de Mortezaei; Majidpoor (2022).

Alguns destes promotores seguem uma rota multidirecional para tornar um tecido de órgão propenso à tumorigênese ou direcionar um papel progressivo do tumor (MORTEZAEI; MAJIDPOOR, 2022). Neste processo, vias de sinalização de crescimento e de detecção de nutrientes são acionadas através de mutações com o objetivo de fornecer condições necessárias para o crescimento e proliferação (BLAGOSKLONNY, 2022).

Portanto, estes promotores contribuem para a tumorigênese que apresenta os seguintes estágios (Figura 3): a iniciação, na qual os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos; a promoção, na qual os agentes oncopromotores atuam na célula já alterada; e, por fim, a progressão, que é a multiplicação descontrolada e irreversível da célula. Estes eventos tumorigênicos podem causar resistência e agressão tumoral (INCA, 2020; MORTEZAEI; MAJIDPOOR, 2022).

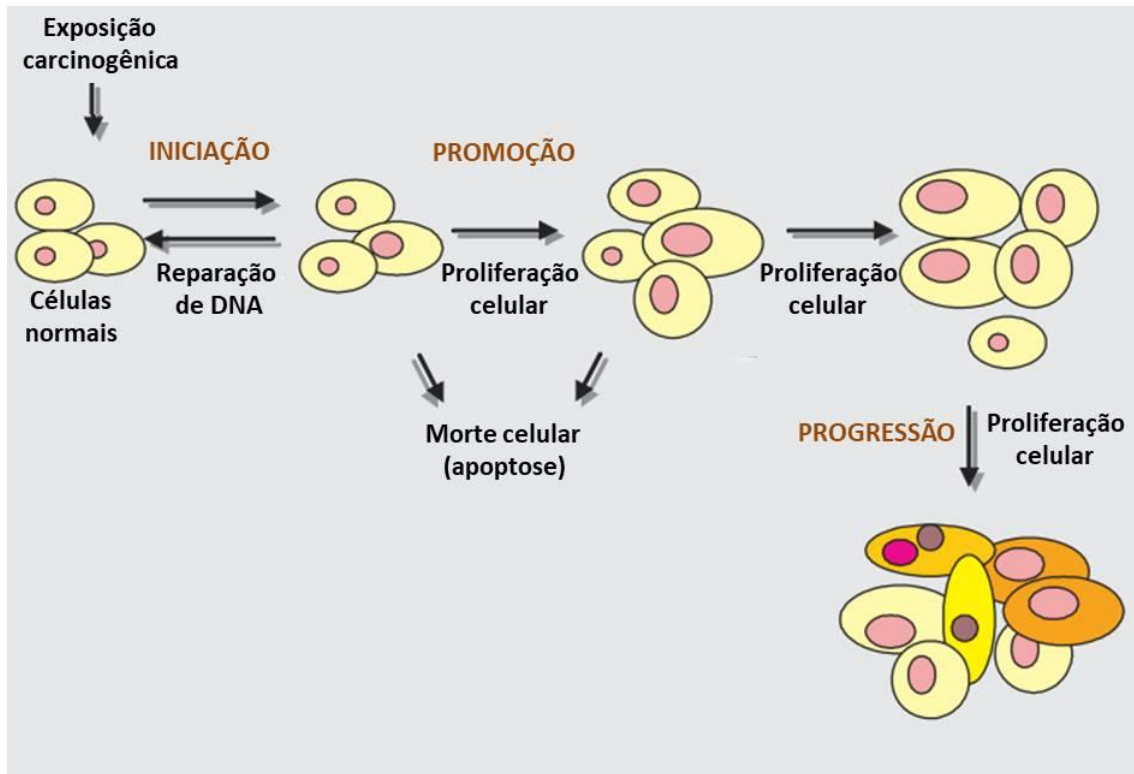


Figura 3: Os estágios da carcinogênese. Adaptado de Sutandyo (2010).

2.1.2 Metabolismo do câncer

A integridade do genoma é mantida em todas as fases do ciclo celular, para garantir a estabilidade genômica. Para isto, uma das formas é através da parada do ciclo celular quando os telômeros se encurtam. Quando esta parada é prolongada há a ativação da apoptose promovida pela proteína tumoral 53 (p53), um supressor de tumor. Outras maneiras são através do controle de fixação do cromossomo bipolar durante a mitose e por meio de regulação da acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação, importante para manter a função das histonas. Além disto, o reparo do DNA pode se dar através da excisão de nucleotídeos e bases alteradas ou danificadas, do reparo de incompatibilidade de DNA e do reparo de quebra de fita dupla.

Quando ocorrem alterações e falhas na rede de segurança, uma ou mais células ficam propensas à instabilidade genômica. Esta, por sua vez, exerce uma função crítica na iniciação e progressão do câncer, que resulta em heterogeneidade genômica, conferindo ao tecido canceroso uma vantagem de seleção em relação aos tratamentos (FERGUSON *et al.*, 2015).

Vários biomarcadores são importantes para compreender a regulação do ciclo celular e da via glicolítica. Neste sentido, em células normais, fatores de transcrição oncogênicos são regulados intensamente, contudo, em células cancerígenas a expressão destes fatores é maior do que em células normais. Com isto, há maior demanda para a produção de ATP através do aumento da taxa da via glicolítica, para o crescimento celular e um estímulo para a progressão do ciclo celular. Algumas proteínas são responsáveis por restaurar esta regulação do ciclo celular e da glicólise. Como por exemplo, o 14-3-3 σ diminui a expressão de C-Myc, que é um fator transcrição oncogênico, com isto há a redução e/ou parada do ciclo celular (ROY *et al.*, 2017).

Desta maneira, o metabolismo das células cancerígenas é um regulador das respostas imunes antitumorais, seja pelo aumento da resistência ou pela redução da imunogenicidade das células tumorais (CRUZ-BERMÚDEZ *et al.*, 2021). Isto quer dizer que são estas células que alteram as vias metabólicas para atender as necessidades da tumorigênese. Estas alterações incluem glicólise aeróbica, neogênese, evasão do sistema imunológico, evasão da apoptose, permanência da função mitocondrial intacta e a manutenção do equilíbrio homeostático de espécies reativas de oxigênio (EROs) (NEMETH *et al.*, 2022).

Em células normais, o excesso de EROs pode causar diversos e graves danos, inclusive podem ser responsáveis pela iniciação e promulgação do câncer (XING *et al.*, 2022). Como proteção, pontos de checagem e vias de reparo do DNA são essenciais para a manutenção da integridade genômica. Todavia, em células cancerígenas, a célula fica exposta a uma variedade de alterações celulares que promovem um aumento na quantidade de EROs, que por sua vez acarreta em alterações (mutações) nas proteínas de reparo celular (SAXENA; ZOU, 2022).

As EROs possuem atividades diferentes de acordo com o contexto da tumorigênese, tendo ações que contribuem para o crescimento e desenvolvimento do tumor ou ações que o suprimem, dependendo de cada caso. Durante a iniciação do

tumor H_2O_2 é uma molécula sinalizadora pro-tumorigênica importante. Entretanto, EROs como O_2^- , $-OH$ e hidroperóxido lipídico (LOOH), quando produzidos em excesso podem causar a morte da célula cancerígena no estágio de progressão do tumor (XING *et al.*, 2022). A homeostase redox é crítica para as células cancerígenas. Assim, as células tumorais precisam resistir ao estresse causado pela EROs durante a iniciação, proliferação, desprendimento da matriz, circulação, colonização remota e, até mesmo, o tratamento. Portanto, as células cancerígenas desenvolvem diferentes estratégias adaptativas para se proteger da morte celular. Produzem muitas EROs durante o período de iniciação e progressão e como mecanismo de defesa acabam por expressar em maiores quantidades genes da via antioxidante como o Nrf2, como também vias que dão suporte para este aumento de antioxidantes como nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) e glutathione (GSH) (XING *et al.*, 2022).

Durante a metástase, as células cancerígenas regulam células do sistema imunológico, como por exemplo os fibroblastos associados ao câncer (FACs) e macrófagos associados a tumores (MATs) no Microambiente Tumoral (MT), para induzir uma migração destas células através de EROs e assim aumentar ainda mais a produção de antioxidantes para que as células consigam evadir da morte induzida por EROs. Além disto, para conseguir suportar o estresse oxidativo, as células cancerígenas também reprogramam o metabolismo da glicose para a glicólise e a via pentose fosfato, reduzindo a geração de EROs e aumentando a produção de NADPH (XING *et al.*, 2022).

Outro mecanismo envolvendo o EROs se dá através da inativação das integrinas e ativação do TGF- β 2 na membrana de algumas células tumorais, levando à ativação de p38, causando a dormência das células cancerígenas. Quando estas células acumulam nutrientes suficientes ou acumulam estresse oxidativo no MT, é ativado TGF- β 1 ou sinalização de proliferação fazendo com que estas células escapem da dormência, via ERK1/2 (LI *et al.*, 2021).

Os antioxidantes ajudam a inibir a transformação de células saudáveis em células tumorais, já que agem inibindo a ação de EROs. Todavia, em células cancerígenas os antioxidantes acabam contribuindo para a proteção destas células no MT, na medida em que impedem que as EROs causem danos no tumor, provocando a

morte celular. Esta ação contribui para a fase de metástase e progressão rápida do câncer (XING *et al.*, 2022).

Desta maneira, compreender estes fatores que ocorrem no MT são essenciais. Além das EROs e antioxidantes, as células cancerígenas utilizam o MT e os nervos para sinalizar o crescimento de vasos sanguíneos e obter sinais proliferativos (SENGA; GROSE, 2021). Além disto, os tumores possuem múltiplas conexões cruzadas para fazer o controle ao seu redor no MT. Quando a relação entre o MT e o tumor sólido é forte piores resultados clínicos são esperados (MORTEZAEI; MAJIDPOOR, 2022).

Neste sentido, a relação entre a célula cancerígena, o microambiente e o macroambiente é fundamental para a compreensão do crescimento, desenvolvimento, sobrevivência, progressão e invasão. Embora muito tenha sido estudado sobre estes assuntos nos últimos anos, há muito mais a descobrir e compreender (RAVI *et al.*, 2022).

2.1.3 Marcadores do câncer

Hanahan e Weinberg (2000) em seu artigo “The Hallmarks of Cancer” enumeraram conceitualmente os fenótipos complexos de diversos tipos e variantes de tumores humanos que fosse racionalmente característico. Marcadores do câncer são capacidades biológicas que são adquiridas durante a transformação neoplásica e ajudam a organizar o entendimento sobre a complexidade do desenvolvimento do câncer (TALIB *et al.*, 2022).

Essa formulação foi influenciada pelo reconhecimento de que os cânceres humanos se desenvolvem como produtos de processos de várias etapas e que a aquisição dessas capacidades funcionais pode ser mapeada de alguma forma para as etapas distinguíveis da patogênese do tumor (HANAHAN, 2022).

Atualmente, os marcadores do câncer (Figura 4) já contam com dez capacidades marcantes: 01-as capacidades adquiridas para sustentar a sinalização proliferativa; 02-evadir os supressores de crescimento; 03- resistir à morte celular; 04- permitir a imortalidade replicativa; 05- induzir/acessar a vasculatura; 06- ativar a invasão e a metástase; 07- desregular o metabolismo celular; 08- evitar a destruição imunológica; 09- instabilidade e mutação genômica; 10- inflamação promotora de tumores. Novos

marcadores emergentes e características capacitadoras são debatidas como: desbloqueio da plasticidade fenotípica, reprogramação epigenética não mutacional, microbiomas polimórficos e células senescentes a fim de melhorar o entendimento das complexidades da patogênese do câncer (HANAHAHAN, 2022).

É importante ressaltar que os marcadores do câncer não são arranjadas hierarquicamente, ou seja, molecular, intracelular, celular, tecidual, orgânica e extra organismo (BLAGOSKLONNY, 2022).

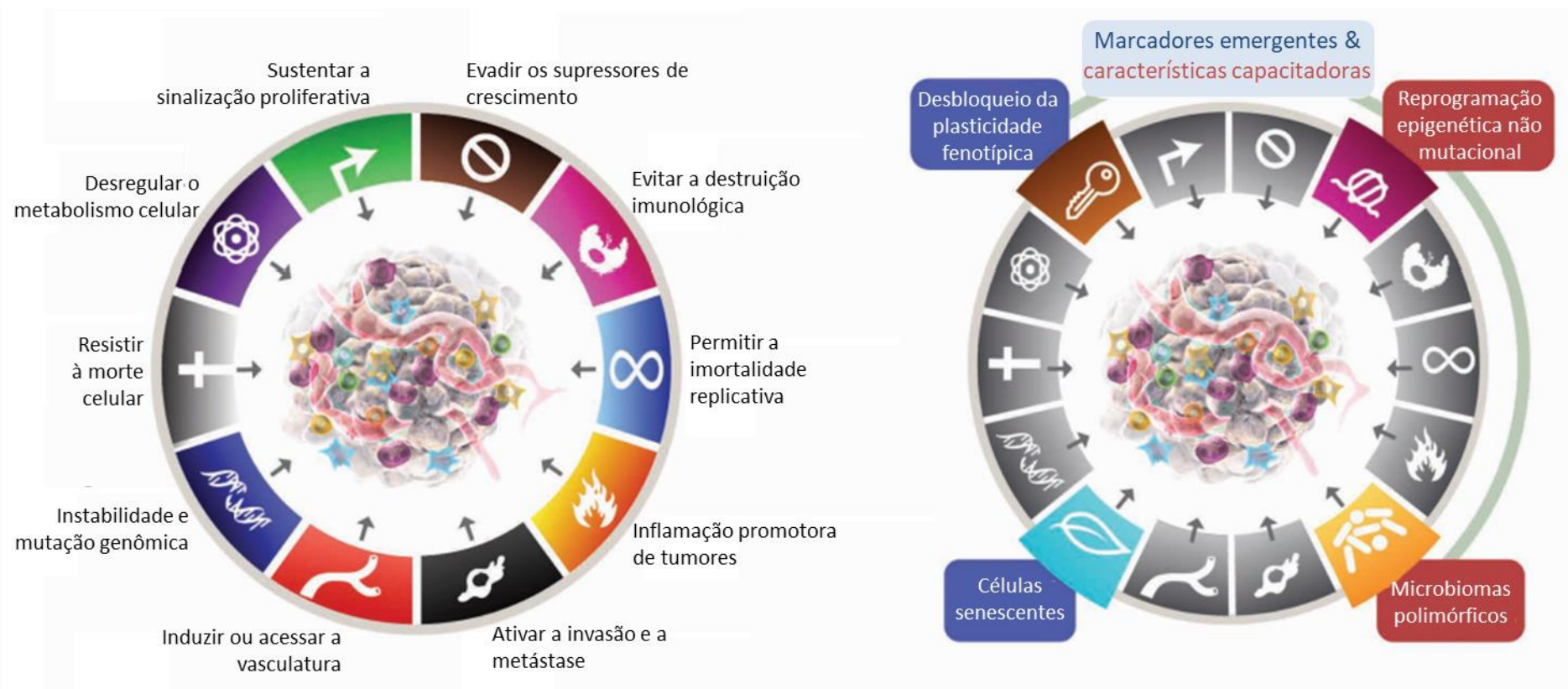


Figura 4: Marcadores do Câncer postuladas por Hanahan (2022). À esquerda os marcadores do câncer. À direita estão os novos marcadores emergentes e características capacitadoras propostas. Adaptado de Hanahan (2022).

2.1.4 Incidência do câncer

Embora as taxas de mortalidade associadas a doenças cardíacas e acidentes vasculares cerebrais tenham diminuído cerca de 70% nos últimos 50 anos, as taxas de mortalidade associadas ao câncer continuam altas. Possivelmente, isto se deve à nossa deficiência em detectar e prevenir a instabilidade genômica, bem como entender toda holística relacionada ao câncer (FERGUSON *et al.*, 2015).

O câncer tem sido classificado como a primeira ou segunda causa de morte prematura em quase 100 países do mundo (BRAY *et al.*, 2018). As estimativas GLOBOCAN 2020 indicam que houve 19,3 milhões de novos casos de câncer e quase 10 milhões de mortes por câncer em 2020. A doença é uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, em todas as regiões do mundo, independentemente do nível de desenvolvimento humano (SUNG *et al.*, 2021).

O INCA (2019) estimou que no Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma possivelmente foi o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil).

Além disto, as análises sobre quais fatores atribuíveis à causa dos cânceres como a infecções, obesidade e radiação ultravioleta, nos faz refletir na grande importância de adequar as ações de controle do câncer de acordo com os padrões de cada região com os fatores de risco e intensidade de exposição à estes fatores (BRAY *et al.*, 2018; HARRIS *et al.*, 2022).

Portanto, o aumento do investimento para intervenções no controle do câncer através da pesquisa básica e clínica para aprofundar o conhecimento e avançar nas opções de tratamento sem dúvida aceleraria o progresso contra o câncer e atenuaria as desigualdades raciais e socioeconômicas (SIEGEL *et al.*, 2022).

2.1.5 Tratamentos contra o câncer

Três estratégias de enfrentamento ao câncer são importantes: a prevenção, o diagnóstico e o tratamento. O afastamento de fatores causadores de câncer (como por

exemplo, o uso de álcool e tabaco) e uma alimentação saudável são as principais formas de prevenção. No estágio inicial, antes da metástase, um diagnóstico rápido e preciso é importantíssimo para combater o tumor.

Nesta etapa, os três principais tratamentos do câncer são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Estas técnicas podem ser empregadas em conjunto, variando apenas quanto à suscetibilidade dos tumores a cada uma das modalidades terapêuticas e à melhor sequência de sua administração. Os principais objetivos do tratamento são a cura, o prolongamento e a melhora da qualidade de vida (BAYALA et al., 2014; INCA, 2020).

A respeito dessas técnicas, longo dos anos a quimioterapia tem sido o principal tratamento utilizado para combater os diversos tipos de câncer no mundo (BEHRANVAND et al., 2022). Geralmente, os tumores sólidos são reduzidos de volume por meio de cirurgia e radioterapia. A cirurgia é utilizada em seguida para remover as células cancerígenas remanescentes. Embora muitas estratégias combinadas tenham alcançado bons resultados, ainda está longe de ter um bom resultado clínico (SUN et al., 2021).

Os fármacos quimioterápicos (Quadro 1) agem através de diferentes mecanismos para destruir as células tumorais incluindo a reticulação intracadeia de DNA; bloqueando a síntese de DNA e/ou RNA; inibindo a ação da topoisomerase; impedindo a formação do fuso; agindo como antagonistas ou inibidores da síntese hormonal de crescimento tumoral; inibindo quinases envolvidas na transdução do receptor do fator de crescimento; bloqueando a proliferação e diferenciação celular tumoral e de linfócitos associados a ele; promovendo morte celular programada, através de moléculas de adesão; inibindo o sistema de verificação imunológico; prevenindo a angiogênese; depletando a asparagina (aminoácido essencial para o tumor). Os antineoplásicos podem ser identificados por classes de acordo com o tipo de agente (RITTER et al., 2018).

Evidências apontam que a ineficácia da quimioterapia em alguns tratamentos está relacionada à inflamação crônica induzida pelos antineoplásicos. Quando descontrolada, a inflamação crônica pode levar a um ambiente mais adequado para o crescimento, proliferação e até recidiva das células tumorais (BEHRANVAND et al., 2022).

Os quimioterápicos causam diversos efeitos colaterais. O nível de exposição à droga e a relação do efeito do dano promovido por ele, afetam o grau de toxicidade. É necessário que haja uma redução dos efeitos colaterais induzidos por estes fármacos, para melhorar a qualidade e sobrevida dos pacientes (BOOGAARD; KOMNINOS; VERMEIJ, 2022).

Efeitos colaterais da quimioterapia, e em alguns casos a radioterapia, observados em sobreviventes de câncer foram ototoxicidade, toxicidade gastrointestinal, toxicidade gonadal, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade hematológica e cardiotoxicidade (BOOGAARD; KOMNINOS; VERMEIJ, 2022). Além destes, outros efeitos colaterais presentes no tratamento são: náuseas, vômito (GUPTA; WALTON; KATARIA, 2021), alopecia, depressão, teratogenicidade e até mesmo carcinogenicidade (RITTER et al., 2018).

Vale ressaltar que a cardiotoxicidade é o efeito adverso mais comum na terapia anticancerígena (MUDD; KHALID; GUDDATI, 2021; VISWANATHAN *et al.*, 2021). Agentes alquilantes, antimetabólitos, agentes de platina e agentes antimicrotubulares, exibem efeitos cardiotóxicos, como arritmias, insuficiência cardíaca e isquemia miocárdica (MUDD; KHALID; GUDDATI, 2021).

Desta maneira, a identificação de biomarcadores relacionados à toxicidade, como hemograma e testes bioquímicos, pode ajudar a diminuir os efeitos colaterais destes fármacos (BOOGAARD; KOMNINOS; VERMEIJ, 2022). Neste sentido, produtos naturais como óleos essenciais, podem contribuir para diminuir tais efeitos, além de serem uma alternativa de descoberta de novos fármacos (SHARMA *et al.*, 2022).

Quadro 1: Quimioterápicos utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer.

Tipo de classe	Grupo	Exemplos	Principais Mecanismos
Agentes alquilantes e relacionados	Mostardas nitrogenadas	Bendamustina, clorambucil, ciclofosfamida e melfalano.	Reticulação intracadeia de DNA.
	Nitrosoureias	Carmustina e lomustina.	
	Compostos de platina	Carboplatina, cisplatina e oxaliplatina.	
	Outros	Busulfan, dacarbazine, hydroxycarbamide, mitobronitol, procarbazine, treosulfan, tiotepa e temozolomida.	
Antimetabólitos	Antagonistas do folato	Metotrexato, pemetrexede e raltitrexede.	Bloqueio da síntese de DNA e/ou RNA.
	Via da pirimidina	Azacitidina, capecitabina, citarabina, decitabina, fluorouracil, gemcitabina e tegafur.	
	Via da purina	Cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, nelarabina, pentostatina e tioguanina.	
Anticorpos citotóxicos	Antraciclinas	Daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina.	Múltiplos efeitos na síntese de DNA/RNA e ação da topoisomerase.
	Outros	Bleomicina, dactinomicina, mitomicina e trabectedina.	
Derivados de plantas e compostos similares	Taxanos	Cabazitaxel, docetaxel e paclitaxel.	Montagem de microtúbulos; impede a formação do fuso.
	Alcaloides da vinca	Vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina e vinorelbina.	
	Campotecinos	Irinotecano e topotecano.	Inibição da topoisomerase.
	Outros	Etoposídeo.	
Hormônios/antagonistas	Hormônios/análogos	Buserelina, dietilestilbestrol, etinilestradiol, goserelina, histrelina, lanreotida, megestrol, triptorelina, octreotida e pasireotida.	Agem como agonistas fisiológicos, antagonistas ou inibidores da síntese hormonal para interromper o crescimento tumoral dependente de hormônio.
	Antagonistas	Bicalutamide, cyproterone, degarelix, flutamide, fulvestrant, mitotane, tamoxifen e toremifene.	
	Inibidores de aromatase	Anastrozol, exemastina e letrozol.	

Continuação do **Quadro 1.**

Inibidores de proteína quinase	Inibidores de tirosina quinase ou outra quinase	Acalabrutinibe, axitinibe, crizotinibe, dasatinibe, erlotinibe, gefitinibe, ibrutinibe, imatinibe, lapatinibe, nilotinibe e vemurafenibe.	Inibição de quinases envolvidas na transdução do receptor do fator de crescimento.
	Inibidores de pan-quinase	Everolimo, sorafenibe e temsirolimo.	
Anticorpos monoclonais	Anti-EGF, EGF-2	Panitumumabe e trastuzumabe.	Bloqueia a proliferação celular.
	Anti-CD20/CD30/CD52	Brentuximabe, ofatumumabe e rituximabe.	Inibe a proliferação de linfócitos.
	Anti-CD3/EpCAM	Catumaxomabe.	Liga moléculas de adesão promovendo morte celular.
	Anti-PD-L1 ou CTLA4	Nivolumabe, pembrolizumabe, atezolizumabe e ipilimumabe.	Inibidores do ponto de verificação imunológico.
	Anti-VEGF	Bevacizumabe.	Previne a angiogênese.
Diversos	Antagonista do RXR	Bexaroteno.	Inibe a proliferação e diferenciação celular.
	Inibidor de proteassoma	Bortezomibe.	Ativação da morte celular programada.
	Enzima	Crisantaspase.	Esgota a asparagina.
	Citotóxicos fotoativados	Porfímero sódico e temoporfina.	Acumula-se nas células e as mata quando ativadas pela luz.

Adaptado de Ritter *et al.* (2018).

2.2 ÓLEO ESSENCIAL, UM PRODUTO NATURAL COM ATIVIDADE ANTICÂNCER

Sabe-se que vários óleos essenciais (OE) possuem diversas atividades biológicas (SHARMA *et al.*, 2022). Produtos naturais extraídos de plantas são um grande potencial de fonte de substâncias anticancerígenos (TALIB *et al.*, 2022). Em especial, os óleos essenciais possuem atividades antioxidantes, antimutagênicas e antiproliferativas (SHARMA *et al.*, 2022). É importante ressaltar que as estruturas únicas e complexas oriundas de produtos naturais não podem ser obtidas facilmente por síntese química (BAYALA *et al.*, 2014). Ainda, é possível que fatores como fragrância; densidade; textura; cor; penetração celular e atração e fixação lipofílica/hidrofílica nas membranas celulares (que permitem uma maior distribuição celular), tenha um papel significativo e, portanto, podem atuar em diversos estágios de muitas doenças (BHALLA; GUPTA; JAITAK, 2013).

Múltiplos estudos apontam a atividade antitumoral *in vivo* e *in vitro* dos OE obtidos de plantas (SOBRAL *et al.*, 2014). Vale destacar que o número de pesquisas de atividade anticâncer de OE *in vivo* e *in vitro* tem crescido bastante. Os tipos de bioatividade que os óleos exercem na prevenção do câncer são: antioxidante, citotóxica, anti-proliferativa, apoptótica, necrótica, morte celular, inibição do crescimento celular, parada do ciclo celular e antitumoral (SHARMA *et al.*, 2022). Além disto, os OE auxiliam o sistema imunológico bem como atuam no efeito direto nas células tumorais (BHALLA; GUPTA; JAITAK, 2013).

Muitos produtos naturais desempenham seu efeito anticarcinogênico visando um ou vários marcadores de câncer e, portanto, alterando diversas vias de sinalização. A indução de morte programada da célula cancerígena é a via mais comum ativada por produtos naturais derivado de plantas (TALIB *et al.*, 2022).

Além disso, os efeitos terapêuticos dos OE como, atividade anti-inflamatória, calmante, relaxantes, analgésica, etc. podem ajudar como terapia adjuvante, e assim promover o alívio de distúrbios físicos, emocionais e de dores aos pacientes tratados. É importante salientar que o uso de OE em combinação com os quimioterápicos podem promover uma redução da toxicidade (SHARMA *et al.*, 2022). Mas para isto, há a necessidade de mais investigações a fim de aprimorar os protocolos de tratamento do câncer (SHARMA *et al.*, 2022; TALIB *et al.*, 2022).

Uma etapa importante para o estudo da atividade anticancerígena dos OE é de identificar corretamente seus constituintes químicos (BAYALA *et al.*, 2014). Lembrando-se de se atentar que a composição química sofre influência de fatores geográficos e que, através do perfil químico e farmacocinético, da segurança e da análise toxicológica que se pode chegar a uma abordagem de produto comercial (SHARMA *et al.*, 2022). Neste sentido, rastrear OE novos e moléculas desconhecidas quanto à atividade anticancerígena pode contribuir significativamente para o avanço da pesquisa e do tratamento (BHALLA; GUPTA; JAITAK, 2013). Muitos monoterpenos (compostos amplamente presente em OE) têm apresentado atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo*, e assim, ajudando a fornecer mais esclarecimento no entendimento da atividade dos OE sobre o câncer (SOBRAL *et al.*, 2014).

2.3 ANACARDIACEAS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL

A flora do Brasil apresenta uma rica fonte de produtos naturais que podem ser usados para estudos de fabricação de fármacos no desenvolvimento de novos tratamentos contra diversas doenças, incluindo o câncer (MATSUO *et al.*, 2011).

Diversas espécies da família Anacardiaceae possuem atividade anticancerígena. Ferreira e colaboradores (2011), testaram o extrato etanólico de *Myracrodruon urundeuva*, na concentração de 50 µg/mL e observaram que ele foi capaz de inibir o crescimento de células das linhagens HCT-8 (carcinoma de cólon) SF-295 (glioblastoma), MDA-MB-435 (melanoma) e HL-60 (leucemia), sendo mais eficaz contra a célula HL-60 com CI_{50} de 12,5 µg/mL. Ainda no mesmo ano, López, Ferraro e Anesini (2011) demonstraram que o extrato das folhas de *Lithraea molleoides* apresentou atividade antiproliferativa sobre a linhagem celular tumoral BW 5147 (linfoma), com CI_{50} de 428 ± 40 µg/mL. No ano seguinte, o extrato do caule de *Pistacia integerrima* apresentou inibição do crescimento celular contra linhagem MCF-7 (câncer de mama), com CI_{50} de 90,9 µg/mL (BIBI *et al.*, 2012).

Tanih e Ndip (2013) avaliaram a ação do extrato do caule *Sclerocarya birrea* contra três linhagens celulares diferentes: HT-29 (adenocarcinoma colorretal), HeLa (carcinoma cervical) e MCF-7 (câncer de mama). A melhor atividade antiproliferativa foi observada em células MCF-7 (CI_{50} = 87,6 µg/mL), em oposição às linhagens HT-29

(CI_{50} = 686,65 μ g/mL) e HeLa (CI_{50} = 326,01 μ g/mL). O exame morfológico mostrou características apoptóticas de aglomeração, condensação, brotamento das células e formação de corpos apoptóticos.

Mais tarde, Ahmad *et al.* (2015) constataram a atividade antiproliferativa do extrato da amêndoa, das folhas e da casca do caule da *Mangífera pajang* Kosterm separados em frações de éter de petróleo, clorofórmio, acetado de etila e metanol. Para a linhagem celular MCF-7 (câncer de mama), o melhor CI_{50} foi do acetato de etila das amêndoas ($3,99 \pm 0,47$ μ g/mL); para as linhagens HeLa (carcinoma cervical) e HT-29, (adenocarcinoma colorretal) o melhor CI_{50} foi da fração metanólica das amêndoas, com valores respectivos de $5,40 \pm 0,53$ e $4,94 \pm 0,36$ μ g/mL.

Ainda, no mesmo ano, nos experimentos de Mirian *et al.* (2015), os óleos de resina de *Rhus coriaria*, *Pistacia vera* e *Pistacia khinjuk*, apresentaram citotoxicidade contra a linhagem celular de Y79 (retinoblastoma) com CI_{50} de $9,1 \pm 1,6$; $9,6 \pm 2,1$ e $12 \pm 1,9$ μ g/mL, respectivamente. Além disto, esses óleos inibiram a angiogênese induzida por VEGF com CI_{50} de $118,86 \pm 5,14$; $122,72 \pm 4,36$ e $211,26 \pm 15,37$ μ g/mL, respectivamente. No ano seguinte, Choi *et al.* (2016) verificaram que o extrato etanoico do fruto de *Rhus vernicifua* Stokes suprimiu o crescimento da linhagem de células SKOV-3/PAX (câncer de ovário humano resistente ao paclitaxel), induzindo a clivagem da caspase-9, -8, -3 e PARP. Em outro trabalho de Reboredo-Rodríguez *et al.* (2018), o extrato aquoso das sementes da *Pistacia vera* promoveu morte celular a células de linhagem MCF-7 (câncer de mama) através do aumento de EROs.

Em 2018, o extrato aquoso do fruto de *Spondias cytherea* foi testado contra a linhagem de células B16-F10 (melanoma murinho) e apresentou citotoxicidade, com CI_{50} de 13,37 mg/mL. No modelo melanoma murinho *in vivo*, o extrato apresentou atividade antitumoral na dose 450 mg/kg, através da modulação da via AKT/NF- κ B/COX-2 (YOLANDE *et al.*, 2018). No mesmo ano, foi apresentado um trabalho com o extrato aquoso de folhas de *Semecarpus parvifolia* Thw, no qual foi possível verificar a indução da apoptose em células HEp-2 (carcinoma laríngeo) através de uma via dependente de NO (óxido nítrico), com CI_{50} = $301,09 \pm 28,2$ μ g/mL (SOYSA; JAYARTHNE; RANATHUNGA, 2018).

No ano seguinte, Pasban-Aliabadi e colaboradores (2019) constataram que a resina de *Pistacia atlantica* (100 μ g/mL) induziu significativamente dano em células de

linhagem MCF-7 (câncer de mama), ativou a caspase-3 e aumentou o nível da proteína p53. Além disso, a Ciclina-D1 diminuiu significativamente. No mesmo ano, em outro estudo, Varela-rodríguez *et al.* (2019) constataram que o extrato aquoso de caule de *Rhus trilobata* possui atividade citotóxica contra Caco-2 (adenocarcinoma colorretal) através da indução de apoptose, com CI_{50} de 5 $\mu\text{g/mL}$. Além disto, não apresentou efeitos toxicológicos adversos (sob os rins, o coração, pulmão, baço e fígado) durante sua administração *in vivo* na dose de 200 mg/kg). Ainda, em um estudo posterior, o extrato aquoso da *Rhus trilobata* apresentou a diminuição da viabilidade celular da linhagem SKOV-3 (câncer de ovário) na concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$ através da via apoptótica. Os ensaios de apoptose demonstraram principalmente aumento da atividade da caspase-3/7 e fragmentação do DNA nuclear em células ($8,47\% \pm 0,9\%$). Além disto, o extrato apresentou efeito antineoplásico em camundongos fêmeas com xenotransplante subcutâneo de células SKOV-3 na dose de 200 mg/kg/i.p., inibindo lesões tumorais ovarianas em 37,6% (VARELA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2021).

Tabanca *et al.* (2020) observaram que OE da resina do tronco de *Pistacia lentiscus* possuía atividade citotóxica contra as linhagens de células cancerígenas humanas: HepG2 (carcinoma hepatocelular), SK-MEL-30 (melanoma), A-549 (adenocarcinoma alveolar pulmonar), 253J-BV (câncer de bexiga), Caco-2 (adenocarcinoma colorretal), HeLa (carcinoma cervical), PANC-1 (câncer de pâncreas), PC-3 (carcinoma de próstata), U87MG (glioblastoma), MCF-7 (câncer de mama) e MDA-MB-231 (câncer de mama). O óleo foi mais eficaz contra a linhagem SK-MEL-30, com CI_{50} de $5,25 \pm 0,33 \mu\text{g/mL}$. Ainda, Ostovan *et al.* (2020) trouxeram, em seus resultados, que o mesmo óleo possui atividade citotóxica contra a linhagem celular cancerígena SW48 (adenocarcinoma de cólon) onde 5 $\mu\text{g/mL}$ do óleo apresentou $50,0 \pm 15,1\%$ de células viáveis. Em outro trabalho, Mbaaji e outros pesquisadores (2020) observaram que as frações diclorometano, metanólico e aquosa da folha e casca do caule de *Lannea barteri* com extração a frio e à quente, possuíam atividade antiproliferativa contra as linhagens KYSE70 (carcinoma escamoso de esôfago) e SiSo (adenocarcinoma cervical uterino). Os melhores extratos foram do caule de diclorometano com extração fria ($CI_{50} = 2,26 \pm 0,92 \mu\text{g/mL}$) e quente ($CI_{50} = 5,62 \pm 3,00 \mu\text{g/mL}$), respectivamente. Além dos expostos, Li *et al.* (2020) obtiveram como resultado de suas pesquisas, que o OE da casca de frutos de *Spondias pinnata* possuía atividade citotóxica contra as linhagens HL-60 (leucemia), SMMC-7721 (carcinoma

hepatocelular), A-549 (adenocarcinoma alveolar pulmonar), MCF-7 (câncer de mama) e SW480 (adenocarcinoma de cólon); tendo como melhor desempenho contra as células de HL-60 com $CI_{50} = 13,29 \mu\text{g/mL}$.

No gênero *Schinus*, alguns trabalhos apresentaram atividade anticancerígena. O extrato hexânico de folhas de *Schinus polygamous* apresentou atividade citotóxica contra as linhagens HepG2 (carcinoma hepatocelular) e Caco-2 (adenocarcinoma de colorretal); com CI_{50} de 102,65 e 217,78 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (EL-NASHAR *et al.*, 2021).

Os extratos de éter de petróleo, de éter dietílico e de acetona de folhas de *Schinus molle* apresentaram atividade antiproliferativa contra células de linhagem HL-60 (leucemia), com CI_{50} de $13,3 \pm 6,1$; $23,8 \pm 3,8$ e $27,4 \pm 7,0 \mu\text{g/mL}$, respectivamente (GARZOLI *et al.*, 2019).

O OE e o extrato etanólico de folhas e frutos de *Schinus molle* apresentaram atividade antiproliferativa contra linhagens de células HCT-116 (carcinoma de cólon), Caco-2 (adenocarcinoma de colorretal), MCF-7 (câncer de mama) e T47D (câncer de mama). O OE foi mais eficaz contra Caco-2 e T47D, com CI_{50} de 21,14 e 36,81 $\mu\text{g/mL}$; enquanto o extrato etanólico das folhas foi mais eficaz contra HCT-116 e MCF-7, com CI_{50} de 32,77 e 27,99 $\mu\text{g/mL}$ (ABOALHAIJAA *et al.*, 2019).

OE de fruto, folha, caule e flor de *Schinus molle* apresentaram atividade citotóxica contra as linhagens HCT-116 (carcinoma de cólon), HepG2 (carcinoma hepatocelular) e MCF-7 (câncer de mama). Contra as linhagens HCT-116 e HepG2, o óleo do fruto apresentou melhor atividade, com CI_{50} de 1,15 e 0,95 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente; e contra a linhagem MCF-7 o óleo da flor obteve melhor resultado com CI_{50} de 0,98 $\mu\text{g/mL}$ (HAMDAN; AL-GENDY; EL-SHAZLY, 2016). Em trabalho anterior, Bendaoud *et al.* (2010) verificaram uma baixa atividade antiproliferativa do óleo dos frutos da mesma planta contra a adenocarcinoma de mama MCF-7 (câncer de mama), com CI_{50} de $54 \pm 10 \text{ mg/L}$. Uma boa explicação para isto, é que os principais componentes identificados foram significativamente diferentes entre os trabalhos de Bendaoud *et al.* (2010) e Hamdan, Al-gendy e El-shazly (2016); o que já era esperado, visto que Bendaoud *et al.* (2010) obtiveram a planta na Tunísia, enquanto Hamdan, Al-gendy e El-shazly (2016) coletaram no Egito.

2.4 *Schinus terebinthifolia* RADDI

2.4.1 Caracterização botânica

A *Schinus terebinthifolia* Raddi (Figura 5) é uma espécie de planta da família da Anacardeaceae e possui diversas sinonímias botânicas: *Schinus terebinthifolius* Raddi, *Sacorlheca baliensis* Turcz., *Schinus mitcronulata* Mart., *Schinus aiitiarthriticu* Mart. ex March., *Schinus weinmanniifolius* Mart., *Schinus weitmumniifolia* Mart. var. *pauciflora* Engl., *Schinus aroeira* Vell., *Schinus rhoifolia* Mart., *Schinus riedeliana* Engl., *Schinus intermédia* Chodat & Hassl., *Schinus angustifolia* (Chodat. & Hassl.) Barkl., *Schinus dubua* Barkl., *Schinus hassleri* Barkl., *Schinus chichita* Speg., *Schinus terebinthifolia* Raddi var. *aroeira* (Vell.) March., *Schinus acutifolia* Engl., *Schinus raddiana* Engl., *Schinus pohliana* Engl., *Schinus glazioviana* Engl., *Schinus selloana* Engl., *Schinus damaziana* Beauv., *Schinus lentiscifolia* March. var. *crenulata* March., *Schinus pilosa* Engl., *Schinus microphylla* Chodat & Hassl., *Schinus angiistifolia* Chodat & Hassl., *Schinus mellisii* Engl., *Schinus molle* var. *hassleri* Bakl. (BEZERRA, 2022; LORENZI; MATOS, 2002; SILVA-LUZ *et al.*, 2020).

Morfológicamente, a *S. terebinthifolia* é uma árvore dioica, de porte mediano com variação de 5-10 m de altura (Figura 5A). Seu caule (Figura 5B) é cilíndrico, aéreo e lenhoso, com variação de 30-60 cm de diâmetro, apresenta ramificação simpodial e é revestido por casca grossa e rugosa, com estrias longitudinais e cor marrom acinzentada. Além disto, possui copa larga e perenifólia (AZEVEDO; QUIRINO; BRUNO, 2015; LORENZI; MATOS, 2002).

Suas folhas (Figura 5C) são imparipinadas, com 3-10 pares de folíolos aromáticos, medindo de 3-5 cm de comprimento por 2-3 cm de largura (LORENZI; MATOS, 2002). Elas possuem coloração esverdeada, forte aroma e filotaxia alternada. O limbo apresenta forma elíptica, consistência coriácea e bordos pouco ondulados. Do pecíolo até o último folíolo, têm-se 11-15 cm, já o folíolo apresenta de 4-8 cm. A nervação é penínerva e em cada folíolo são encontradas uma nervura central, 15-19 nervuras secundárias e 5-9 nervuras terciárias (em cada nervura secundária) (AZEVEDO; QUIRINO; BRUNO, 2015).

As flores (Figura 5D) são masculinas e femininas muito pequenas, dispostas em panículas piramidais, pentâmeras, actinomorfas dialissépalas e dialipétalas, dispostas em inflorescências compostas do tipo panícula racemosas (CESÁRIO; GAGLIANONE, 2008; LORENZI; MATOS, 2002).

O fruto (Figura 5E) é do tipo drupa, globóide, com cerca de 05 cm de diâmetro, aromático e adocicado, brilhante e de cor vermelha (LORENZI; MATOS, 2002).

No Brasil, ocorre ao longo da mata atlântica em praticamente todo o país (LORENZI; MATOS, 2002; SILVA-LUZ *et al.*, 2020).

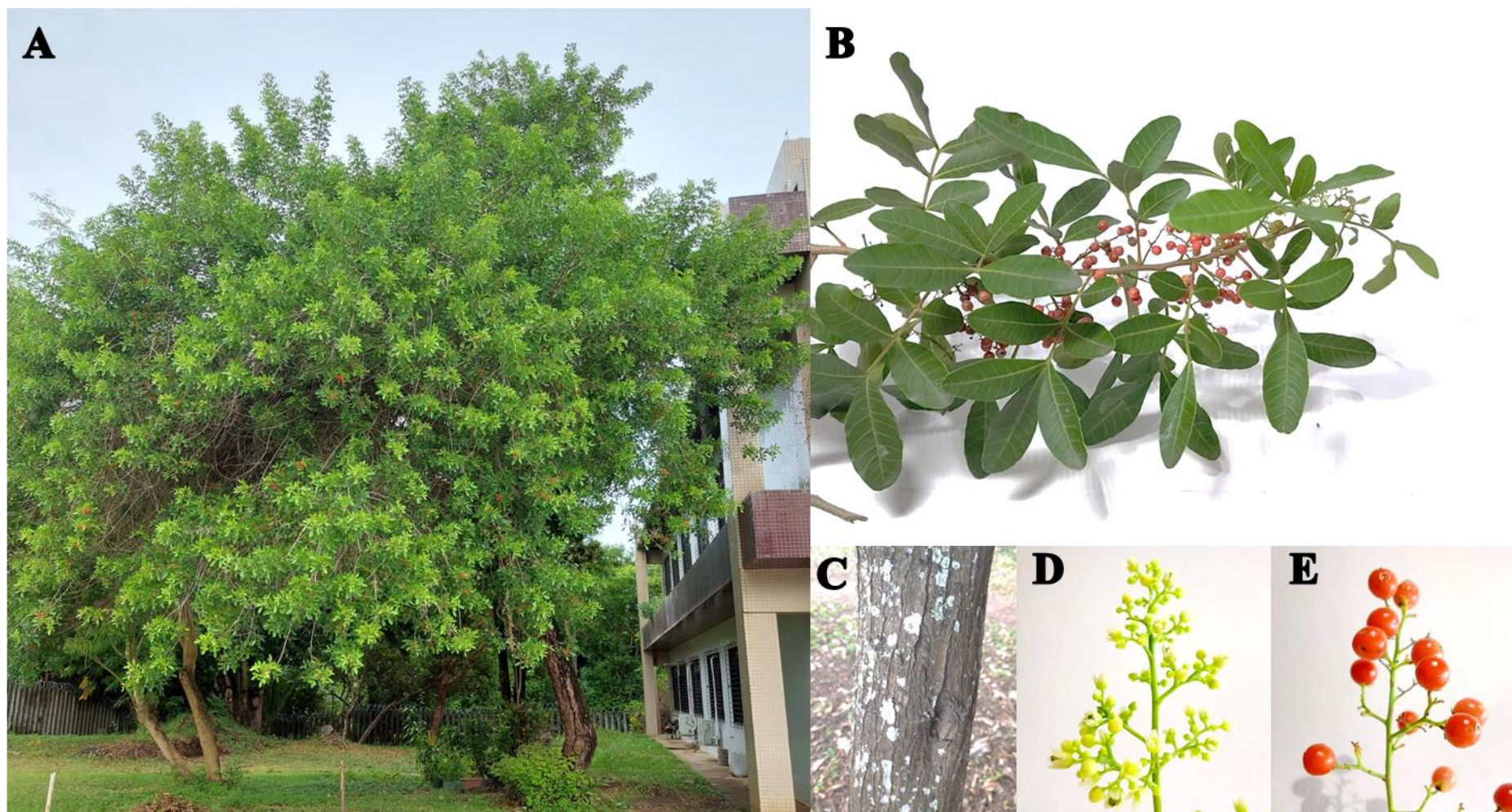


Figura 5: Espécime de *Schinus terebinthifolia* Raddi. Nas figuras está um espécime de (A) árvore, com destaque para (B) as folhas distribuídas pelo ramo, o (C) caule, a (D) inflorescência e a (E) infrutescência. Fonte: Graça (2023).

2.4.2 Etnobotânica

Popularmente ela é conhecida como aroeira, aroeira da praia, aroeira-vermelha, aroeira do Brasil, aroeira-branca, aroeira-negra, aroeira-pimenteira, aroeira do brejo, aroeira do campo, aroeira da Minas, aroeira do Paraná, aroeira-mansa, aroeira-precoce, aguaraíba, bálsamo, cabuí, cambuí, coração-de-bugre, corneíba, fruto-de-raposa, fruto do sabiá, бага-de-natal (Havaí; Guam), pimenta falsa (Riviera Francesa), chichita (Argentina) e copal (Cuba) (LORENZI; MATOS, 2002; MORTON, 1978).

A *S. terebinthifolia* é uma planta amplamente utilizada na região nordeste do Brasil (BEZERRA, 2022) e tem sido empregada por comunidades rurais, indígenas e quilombolas para fins medicinais (COSTA *et al.*, 2015). A casca do caule e as folhas da planta são as principais partes utilizadas nas preparações tradicionais (BEZERRA, 2022).

Tradicionalmente, as aplicações medicinais para as quais tem sido destinada popularmente são: tratamento de inflamações, doenças do sistema urinário, doenças do aparelho respiratório, hemoptise, hemorragia uterina, cicatrização, feridas, úlceras, infecção, gastrite, úlcera, dor de dente, gripe, dor de garganta, reumatismo, tosse, distúrbios do sistema nervoso, febre, distúrbios gastrointestinais, distúrbios urogenitais, dores de artrite, tensão de tendões, micoses, problemas de pele, calafrios, diabetes, gota, atonia muscular, contusões, diarreia, cólicas, doenças bucais, problemas menstruais, inchaços linfáticos, doenças cardiovasculares, tumores e câncer (BEZERRA, 2022; CERQUEIRA *et al.*, 2020; DE LIMA *et al.*, 2006; LORENZI; MATOS, 2002; MORTON, 1978; ULIANA *et al.*, 2016). Além da gama de aplicações conhecidas tradicionalmente, vale ressaltar que a *Schinus terebinthifolia* conta com a recomendação do Ministério da Saúde para utilização no SUS (ALVES *et al.*, 2019), com indicação de uso como gel vaginal por suas ações cicatrizante, antiinflamatória e anti-séptica (BRASIL, 2022).

Por tratar-se de uma planta com ampla ocorrência em países tropicais, onde tem sido popularmente utilizada há décadas sem relatos de efeitos colaterais, a continuidade de seu uso como tratamento tópico pode ser considerada como admissível, principalmente a partir de um cultivo objetivo e organizado que não venha a prejudicar a vegetação. Desta forma, o uso medicinal da planta, especialmente em países pobres,

pode continuar a ajudar a lida tradicional com problemas de saúde (MELO JÚNIOR *et al.*, 2002).

2.4.3 Composição fitoquímica do óleo essencial

O OE *Schinus terebinthifolius* é caracterizado pela presença de monoterpenos e sesquiterpenos (ARAÚJO *et al.*, 2020; BELHOUSSEINE *et al.*, 2022; BENDAOUD *et al.*, 2010; CARNEIRO *et al.*, 2017; COLE *et al.*, 2014; DANNENBERG *et al.*, 2019; DA SILVA *et al.*, 2019; DO NASCIMENTO *et al.*, 2012; ENNIGROU *et al.*, 2017, 2018; KWEKA *et al.*, 2011; NENAAH *et al.*, 2022; PRATTI *et al.*, 2015; SANTANA *et al.*, 2012; CAVALCANTI *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2010; TODIRASCU-CIORNEA *et al.*, 2019; ULIANA *et al.*, 2016).

Sem dúvidas, o α -pineno é o composto majoritário mais encontrado na composição química do óleo. No estudo de Carneiro *et al.* (2017), todos os OE isolados das folhas de plantas, de todas as capitais do nordeste, apresentaram o α -pineno como um dos compostos majoritários; careno, limoneno e felandreno foram os outros componentes principais relatados pela pesquisa.

No Quadro 2 estão presentes os compostos majoritários de OE encontrados em folhas e frutos da *Schinus terebinthifolia*. Os compostos α -pineno, limoneno, α -felandreno, δ -3-careno, germacreno D são as principais substâncias que geralmente aparecem nas amostras.

Quadro 2: Compostos majoritários encontrados em óleos essenciais de folhas e frutos de *Schinus terebinthifolia*.

Local da coleta (país/estado/cidade) ^a	Parte da planta usada	Compostos Majoritários	Referência
Egito	Folha	Sabineno (14,93%), γ -elemeno (13,18%), β -elemeno (6,63%), α -candiol (6,61%) e germacreno B (4,71%).	Abdelgaleil <i>et al.</i> (2015); Abdelgaleil <i>et al.</i> (2016)
Egito / Alexandria	Fruto	α -pineno (36,9%), α -felandreno (32,8%), limoneno (11,9%), α -terpineol (6,0%) e terpinoleno (3,1%).	Salem <i>et al.</i> (2018)
Egito / Caliubia	Folha	Cis- β -terpineol (17,87%), <i>E</i> -cariofileno (17,56%), β -cedreno (9,76) e citronelal (7,03%).	El-Massrri <i>et al.</i> (2009)
Marrocos / Rabat	Folha	Limoneno (23,22%), espatulenol (14,34%), β -ocimeno (13,32%), α -terpineno (9,45%) e γ -terpineno (9,45%).	Belhoussaine <i>et al.</i> (2022)
Marrocos / Rabat	Fruto	γ -elemeno (10,11%), germacreno D (8,53%), β -elemeno (8,15%), α -terpineno (6,70%) e γ -terpineno (6,70%).	Belhoussaine <i>et al.</i> (2022)
Tunísia / Sfax	Fruto	α -felandreno (34,38%), β -felandreno (10,61%), ρ -cimeno (7,34%), α -pineno (6,49%), α -terpineol (5,60%) e β -pineno (3,09%).	Bendaoud <i>et al.</i> (2010)
Tunísia /Ariana / El Ghazala	Fruto	α -felandreno (45,88%), limoneno (8,14%), germacreno-D (7,39%) e β -felandreno (4,79%).	Ennigrou <i>et al.</i> (2017)
Tunísia /Ariana / El Ghazala	Folha	α -felandreno (33,06%), α -pineno (15,18%), limoneno (6,62%), biciclogermacreno (5,74%), germacreno-D (5,25%) e β -felandreno (4,85%).	Ennigrou <i>et al.</i> (2018)
Arábia Saudita / Abha	Fruto	δ -3-careno (31,2%), α -pineno (15,3%), α -felandreno (11,2%) e D-limoneno (9,3%).	Nenaah <i>et al.</i> (2022)
Brasil / Rio Grande do Sul / Capão do Leão	Fruto	β -mirceno (41%), β -cubebeno (12%), limoneno (9%) e α -pineno (8%).	Dannenberg <i>et al.</i> (2019)

Continuação do **Quadro 2.**

Brasil / São Paulo / Diadema	Folha	Germacreno D (23,8%), biciclogermacreno (15,0%), β -pineno (9,1%), β -longipineno (8,1%) e α -pineno (5,7%).	Santana <i>et al.</i> (2012)
Brasil / Rio de Janeiro / Seropédica	Folha	β -cariofileno (35,2%), α -pineno (28,1%) e germacreno D (15,5%).	Cavalcanti <i>et al.</i> (2015)
Brasil / Rio de Janeiro / Seropédica	Fruto	α -pineno (44,9%), germacreno D (17,6%) e β -pineno (15,1%).	Cavalcanti <i>et al.</i> (2015)
Brasil / Espírito Santo / Vitória	Fruto	δ -3-careno (55,36%), α -pineno (15,62%), silvestreno (10,69%) e germacreno D (2,48%).	Kweka <i>et al.</i> (2011)
Brasil / Espírito Santo / Vitória	Fruto	δ -3-careno (30,37%), limoneno (17,44%), α -felandreno (12,60%), α -pineno (12,59%), mirceno (5,82%) e o-cimeno (3,46%).	Cole <i>et al.</i> (2014)
Brasil / Espírito Santo / Vitória	Fruto	δ -3-careno (55,36%), α -pineno (15,62%) e silvestreno (10,69%) e germacreno D (2,48%).	Pratti <i>et al.</i> (2015)
Brasil / Espírito Santo / Vitória	Folha	δ -3-careno (68,78%), E-cariofileno (8,22%), mirceno (6,78%) e α -pineno (4,05%) .	Uliana <i>et al.</i> (2016)
Brasil / Espírito Santo / Vitória	Fruto	β -felandreno (32,40%), α -pineno (16,68%), terpinen-4-ol (11,10%), α -felandreno (10,56%) e β -pineno (4,26%).	Todirascu-Ciornea <i>et al.</i> (2019)
Brasil / Espírito Santo / Aracruz	Fruto	δ -3-careno (33,78–36,73%), α -felandreno (15,67–17,30%), limoneno (15,03–16,32%), α -pineno (7,03–9,20%) e germacreno D (4,98–6,99%).	da Silva <i>et al.</i> (2019)
Brasil / Pernambuco	Fruto	Limoneno ($31,8 \pm 1,2\%$), tujeno ($21,7 \pm 0,9\%$), sabineno ($15,8 \pm 0,3\%$) e α -felandreno ($11,9 \pm 0,8\%$).	do Nascimento <i>et al.</i> (2012)
Brasil / Pernambuco / Recife	Folha	ρ -cimen-7-ol (22,5%); 9-epi-(E)-cariofileno (10,1%), carvona (7,5%) e verbenona (7,4%).	Silva <i>et al.</i> (2010)

Continuação do **Quadro 2**.

Brasil / Pernambuco / Recife	Folha	β -cariofileno ($17,18 \pm 0,76\%$), aromadendreno ($15,49 \pm 0,44\%$), biciclogermacreno ($8,64 \pm 0,11\%$) e iso-silvestreno ($7,38 \pm 0,58\%$).	Araújo <i>et al.</i> (2020)
Brasil / Alagoas / Maceió	Folha	Careno ($53,80 \pm 0,02\%$), α -pineno ($20,66 \pm 0,02\%$), limoneno ($12,36 \pm 0,01\%$) e felandreno ($4,76 \pm 0,03\%$).	Carneiro <i>et al.</i> (2017)
Brasil / Sergipe / Aracaju	Folha	Careno ($66,58 \pm 0,03\%$), α -pineno ($16,49 \pm 0,05\%$) e felandreno ($4,82 \pm 0,03\%$).	Carneiro <i>et al.</i> (2017)

^a Quando informados.

2.4.4 Atividades biológicas dos extratos

A literatura relata diversas atividades dos extratos da aroeira. A ação antiviral foi demonstrada a partir diferentes partes da planta. Extratos de casca foram eficazes contra a herpes simples tipo 1 (HSV-1) (MOURA-COSTA *et al.*, 2012; NOCCHI *et al.*, 2016) e Poliovírus (MOURA-COSTA *et al.*, 2012). O extrato de frutos tem a capacidade de inibir a infecção do Zika vírus na placenta (OLIVEIRA *et al.*, 2020) e é eficaz contra o alfavírus MAYV (SALLES *et al.*, 2021). O extrato de folhas foi testado contra o Vírus do Mosaico Comum do Feijão, apresentando atividade contra este vírus (ELSHARKAWY; EL-SAWY, 2015).

A partir dos galhos, descreveu-se a atividade antibacteriana da aroeira contra a *Enterococcus faecalis* (COSTA *et al.*, 2015) e, a partir de extratos de cascas da árvore, notou-se a eficácia contra *Staphylococcus aureus* (DE LIMA *et al.*, 2006; MELO JÚNIOR *et al.*, 2002; MOURA-COSTA *et al.*, 2012), *Enterococcus faecalis* (COSTA *et al.*, 2015), *Enterococcus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus*, *Bacillus corineforme* (MELO JÚNIOR *et al.*, 2002), *Streptococcus mutans* (VIEIRA *et al.*, 2014), *Pseudomonas aeruginosa* e *Bacillus subtilis* (MOURA-COSTA *et al.*, 2012).

Os frutos e as folhas também apresentaram propriedade bactericida. Dos frutos, os extratos foram eficazes contra *Mycobacterium bovis* (BERNARDES *et al.*, 2014), *Enterococcus faecalis* (COSTA *et al.*, 2015), *Acinetobacter baumannii*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus aureus* (SALEM *et al.*, 2018), *Bacillus megaterium*, *Bacillus mojavensis*, *Clavibacter michiganensis*, *Xanthomonas campestris* (ELSHAFIE *et al.*, 2016) e *Escherichia coli* (ELSHAFIE *et al.*, 2016; SALEM *et al.*, 2018).

Das folhas, diversos extratos foram eficazes contra *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *Klebsiella pneumoniae* (BOUZADA *et al.*, 2009), *Bacillus cereus* (BOUZADA *et al.*, 2009; FERREIRA *et al.*, 2022), *Pseudomonas aeruginosa* (BOUZADA *et al.*, 2009; EL-MASSRRY *et al.*, 2009), *Enterococcus faecalis* (COSTA *et al.*, 2015), *Escherichia coli* (EL-MASSRRY *et al.*, 2009; ELSHAFIE *et al.*, 2016; ULIANA *et al.*, 2016), *Bacillus megaterium*, *Bacillus mojavensis*, *Clavibacter michiganensis*, *Xanthomonas campestris* (ELSHAFIE *et al.*, 2016), *Bacillus subtilis* (FERREIRA *et al.*, 2022), *Proteus mirabilis* (GOMES *et al.*, 2013), *Staphylococcus aureus* (BOUZADA *et al.*, 2009; EL-MASSRRY *et al.*, 2009; GOMES *et al.*, 2013;

PEREIRA *et al.*, 2011; ULIANA *et al.*, 2016), *Streptococcus mutans* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (PEREIRA *et al.*, 2011).

A *S. terebinthifolia* também foi testada contra *Leishmania amazonenses* através do extrato de sua casca, demonstrando eficácia que aponta sua característica protozoaricida (MOURA-COSTA *et al.*, 2012).

Além disto, os extratos de casca da aroeira também foram testados contra fungos e demonstraram eficácia contra *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* (BIASI-GARBIN *et al.*, 2016), *Paracoccidioides brasiliensis* (JOHANN *et al.*, 2010), *Candida* spp. (SOARES *et al.*, 2010), *Candida albicans* (ALVES *et al.*, 2013; MOURA-COSTA *et al.*, 2012; PEREIRA *et al.*, 2011), *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* (ALVES *et al.*, 2012; MOURA-COSTA *et al.*, 2012). A partir de frutos, foi descrita a atividade contra o *Colletotrichum acutatum* e *Botrytis cinérea* (ELSHAFIE *et al.*, 2016).

Outros trabalhos investigaram a ação fungicida da aroeira utilizando extratos de suas folhas contra várias espécies de fungos. Seu efeito foi descrito contra *Sporothrix brasiliensis* (ALMEIDA-SILVA *et al.*, 2022), *Candida albicans* (BARBIERI *et al.*, 2014; EL-MASSRY *et al.*, 2009; FERREIRA *et al.*, 2022; PEREIRA *et al.*, 2011; SCHMOURLO *et al.*, 2005; ULIANA *et al.*, 2016), *Streptococcus mutans* (BARBIERI *et al.*, 2014), *Colletotrichum acutatum*, *Botrytis cinérea* (ELSHAFIE *et al.*, 2016), *Candida glabrata* (FERREIRA *et al.*, 2022), *Paracoccidioides brasiliensis* (JOHANN *et al.*, 2010), *Aspergillus niger* e *Aspergillus parasiticus* (EL-MASSRY *et al.*, 2009).

A aroeira apresentou ação efetiva contra outros organismos, os insetos. O extrato de seus frutos foi, portanto, utilizado em ensaio larvicida, com resultado positivo, contra *Callosobruchus maculatus* (OLIVEIRA *et al.*, 2022). O extrato de folhas mostrou-se eficaz contra o *Sitophilus zeamais* (CAMAROTI *et al.*, 2018; CORTESE *et al.*, 2022) e o *Aedes aegypti* (PROCÓPIO *et al.*, 2015).

Além das atividades supracitadas, outras características dos extratos da aroeira são trazidas pela literatura; entre elas, a capacidade de fotoproteção. Esta foi observada em experimentos feitos com o extrato das folhas, nos quais foi possível perceber a redução da síntese de melanina (JORGE *et al.*, 2012) e atividade antitirosinase *in silico* (BEZERRA *et al.*, 2022) e *in vitro* (JORGE *et al.*, 2012). A fotoproteção foi

apresentada ainda em outros estudos *in vitro* e *in vivo* (BULLA *et al.*, 2015; JORGE *et al.*, 2012) e sem efeitos tóxicos, irritantes ou genotóxicos (JORGE *et al.*, 2012). Quanto ao extrato dos frutos, o trabalho de Oliveira *et al.* (2020) mostrou que há fotoproteção em modelo de fator de proteção solar *in vitro*, neste sentido, esta planta pode contribuir para a proteção contra o câncer de pele.

A pesquisa de Sereniki *et al.* (2016) mostrou que o extrato de cascas da aroeira possui neuroproteção em um modelo da doença de Parkinson induzida por rotenona. O experimento sugere que possivelmente o efeito se deu mediado por atividade antioxidante do extrato.

Outra atividade biológica relacionada à aroeira é a capacidade analgésica do extrato dos frutos, o qual apresentou atividade antinociceptiva em ensaios de chapa quente e do ácido acético, bem como em teste de formalina (FERIANI *et al.*, 2021A). A atividade antinociceptiva também foi observada em extrato oriundo das folhas; isto foi evidenciado por Scheid *et al.* (2018), através de ensaio por indução de dor neuropática, sem efeitos tóxicos.

Os extratos de cascas (NUNES-NETO *et al.*, 2017) e de folhas (CAVALHER-MACHADO *et al.*, 2008) têm ainda atividade antialérgica, que inibe a liberação de histamina durante a degranulação dos mastócitos, reduzindo a formação de edema e inibindo o influxo de eosinófilos e a produção de CCL11/eotaxina e CCL5/RANTES (CAVALHER-MACHADO *et al.*, 2008; NUNES-NETO *et al.*, 2017).

Testes realizados com extratos de cascas da *S. terebinthifolia* demonstraram também a ação cicatrizante de anastomoses colônicas (COUTINHO *et al.*, 2006), de feridas cirúrgicas em bexiga (LUCENA *et al.*, 2006), na cecorrafia (SCHEIBE *et al.*, 2016), em gastrorrafias e na parede abdominal (SANTOS *et al.*, 2012). NUNES *et al.* (2006) observaram que o extrato induz o aumento da carga máxima de ruptura e deformação máxima da linha alba, na análise tensiométrica; o efeito cicatrizante pode ser determinado na análise histológica. Além disto, o extrato consegue inibir a infecção (SANTOS *et al.*, 2012; SCHEIBE *et al.*, 2016) e a deiscência no estômago (SANTOS *et al.*, 2012).

A atividade anti-inflamatória está relacionada a extratos de diferentes órgãos da planta. O extrato da casca possui ação anti-inflamatória contra gengivite (FREIRES *et*

al., 2013; LINS *et al.*, 2013) e estomatite protética causada por *Candida* ssp. (SOARES *et al.*, 2010) em estudo clínico. Além disto, obteve esta ação e atividade antisséptica em modelo de peritonite fecal em ratos (MELO *et al.*, 2014). Dos frutos, o extrato apresentou atividade anti-inflamatória no modelo de edema de pata de ratos induzido por carragenina (FERIANI *et al.*, 2021A). Das folhas, esta atividade biológica foi observada em modelo de edema de orelha em camundongos (FEDEL-MIYASATO *et al.*, 2014B; SILVA, M. M. *et al.*, 2017B) e em pleurisia e artrite induzidas por Zimosan (ROSAS *et al.*, 2015).

Dedvisitsakul e Watla-iad (2022) observaram a atividade antidiabética do extrato de folhas, em ensaios *in vitro*, de inibição de α -amilase e α -glicosidase. Em sua pesquisa, Rocha e colaboradores (2019) testaram os extratos de caule, fruto e folha, os quais apresentaram atividade antidiabética, em ensaios *in vitro*, de inibição de α -glucosidase e antiglicação. Eles também notaram o mesmo efeito nos testes *in vivo* de tolerância à glicose e de diabetes induzido por aloxana.

O extrato de frutos melhorou metabolismo lipídico após alimentação aterogênica, diminuindo os níveis de lipídeos no fígado, glicose e insulina em ratos (FERIANI *et al.*, 2021B); e o extrato de folhas tem a propriedade de reduzir o dano hepático induzido por tetracloreto de carbono (ABDOU; SALEH; KHALIL, 2015). Tais características evidenciam a atividade hepatoprotetora do extrato da aroeira.

Quanto à capacidade antioxidante, todos os órgãos da planta têm contribuição. O extrato da raiz apresentou esta aptidão em modelo de DPPH, ABTS, FRAP, Poder de redução e β -caroteno (ROCHA *et al.*, 2019). O extrato da casca apresentou atividade antioxidante em modelo de DPPH (COSTA *et al.*, 2015; ROCHA *et al.*, 2019), ABTS, FRAP, Poder de redução e β -caroteno (ROCHA *et al.*, 2019).

O extrato do fruto possui atividade antioxidante em modelo de DPPH (CARNEIRO *et al.*, 2022; COSTA *et al.*, 2015; DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; FERIANI *et al.*, 2021A; REBELATTO *et al.*, 2020; TLILI *et al.*, 2018), β -caroteno (CARNEIRO *et al.*, 2022; DE OLIVEIRA *et al.*, 2020), FRAP (CARNEIRO *et al.*, 2022; REBELATTO *et al.*, 2020), CARO (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020), H_2O_2 (FERIANI *et al.*, 2021A), CAT (TLILI *et al.*, 2018) e ABTS (REBELATTO *et al.*, 2020).

O extrato de folhas também apresentou atividade antioxidante, a qual foi observada em modelo de DPPH (BULLA *et al.*, 2015; COSTA *et al.*, 2015; DEDVISITSAKUL; WATLA-IAD, 2022; EL-MASSRRY *et al.*, 2009; ROCHA *et al.*, 2018, 2019; SILVA, *et al.*, 2017B; ULIANA *et al.*, 2016), β -caroteno (BULLA *et al.*, 2015; EL-MASSRRY *et al.*, 2009; ROCHA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2017B), ABTS (ROCHA *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2017), FRAP e Poder de redução (ROCHA *et al.*, 2019).

Diante das atividades biológicas do extrato da aroeira, a literatura relata ainda a capacidade anticancerígena desta planta. O extrato de suas folhas possui atividade antigenotóxica e antimutagênica (FEDEL-MIYASATO *et al.*, 2014A), além de melhorar a integridade do material genético (atividade quimiopreventiva), modular a fagocitose esplênica de células mutantes e aumentar a taxa de apoptose (FEDEL-MIYASATO *et al.*, 2014B). Em estudos *in vitro*, o extrato apresentou atividade citotóxica contra as linhagens de células tumorais U251 (glioma), MCF-7 (câncer de mama), NCI-ADR/RES (tumor ovariano multirresistente à drogas), 786-0 (carcinoma de células renais hipertriplóide), NCI-H460 (carcinoma pulmonar), PC-3 (carcinoma de próstata), OVCAR-3 (carcinoma ovariano), HT-29 (adenocarcinoma colorretal), K562 (carcinoma hepatocelular) (SILVA, *et al.*, 2017B) e DU145 (câncer de próstata), através da indução da morte celular apoptótica e autofágica (QUEIRES *et al.*, 2006).

2.4.5 Atividades biológicas do óleo essencial

Várias atividades biológicas do OE da aroeira são descritas pela literatura. Uma das quais é a bactericida. No estudo de (ALVES *et al.*, 2019), o OE da planta apresentou atividade contra *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis* e *Streptococcus salivarius*.

Os OE dos frutos da aroeira apresentam atividade antibacteriana contra: *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas* sp., *Enterobacter* sp., *Enterobacter agglomerans*, *Streptococcus* grupo D, *Corynebacterium* sp., *Bacillus* sp., *Nocardia* sp. (COLE *et al.*, 2014), *Staphylococcus aureus* (COLE *et al.*, 2014; DANNENBERG *et al.*, 2016; MARTINELLI *et al.*, 2017; SALEM *et al.*, 2018), *Streptococcus mutans*, *Corynebacterium fim*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas*

hydrophila, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus brevis* (DANNENBERG *et al.*, 2016), *Listeria monocytogenes* (DANNENBERG *et al.*, 2016; DANNENBERG *et al.*, 2019), *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium* (DANNENBERG *et al.*, 2019; ENNIGROU *et al.*, 2017), *Escherichia coli* (COLE *et al.*, 2014; DANNENBERG *et al.*, 2019; ELSHAFIE *et al.*, 2016; ENNIGROU *et al.*, 2017; MARTINELLI *et al.*, 2017; SALEM *et al.*, 2018; SOUSA *et al.*, 2013), *Bacillus subtilis*, *Micrococcus flavus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Sarcina lutea* (SALEM *et al.*, 2018), *Bacillus megaterium*, *Bacillus mojavensis*, *Clavibacter michiganensis*, *Xanthomonas campestris* (ELSHAFIE *et al.*, 2016), *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae* (ENNIGROU *et al.*, 2017), *Bacillus cereus* (DANNENBERG *et al.*, 2016; MARTINELLI *et al.*, 2017) e *Staphylococcus spp.* (SOUSA *et al.*, 2013).

Além disto, tem-se evidenciado a atividade antibacteriana do óleo de folhas da *S. terebinthifolia* contra *Staphylococcus aureus* (EL-MASSRY *et al.*, 2009; MONTANARI *et al.*, 2012; ULIANA *et al.*, 2016), *Pseudomonas aeruginosa* (EL-MASSRY *et al.*, 2009), *Escherichia coli* (EL-MASSRY *et al.*, 2009; ELSHAFIE *et al.*, 2016; ENNIGROU *et al.*, 2018; MONTANARI *et al.*, 2012; ULIANA *et al.*, 2016), *Bacillus megaterium*, *Bacillus mojavensis*, *Clavibacter michiganensis*, *Xanthomonas campestris* (ELSHAFIE *et al.*, 2016), *Salmonella thyphimurium*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus agalactiae* (ENNIGROU *et al.*, 2018), *Staphylococcus ssp.* (SILVA *et al.*, 2010) e *Bacillus cereus* (MONTANARI *et al.*, 2012).

Interessantemente, nos trabalhos de Cairo *et al.* (2018) e Sousa *et al.* (2013), o óleo apresentou atividade próbacteria, aumentando o número de *Lactobacillus* (bactérias benéficas para a saúde). Além de ter sido capaz de diminuir a incidência de diarreia reduzindo enterobactérias sem afetar os órgãos, num estudo com porcos (CAIRO *et al.*, 2018). Neste sentido, uma criação de um probiótico a base deste óleo seria de interesse para a indústria farmacêutica.

Em sua pesquisa, Arpini *et al.* (2019) demonstraram a atividade antifúngica do OE da aroeira contra *Purpuricillium lilacinum*. A literatura evidencia a atividade do óleo de frutos contra *Colletotrichum acutatum*, *Botrytis cinérea* (ELSHAFIE *et al.*, 2016), *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Penicillium sp* (MARTINELLI *et al.*,

2017). Óleos de folhas, por sua vez, são eficazes contra *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus* (EL-MASSRRY *et al.*, 2009), *Candida albicans* (EL-MASSRRY *et al.*, 2009; ULIANA *et al.*, 2016), *Colletotrichum acutatum* e *Botrytis cinérea* (ELSHAFIE *et al.*, 2016).

Outra característica do OE da aroeira é a ação acaricida. Esta foi associada ao OE de frutos, ocasião em que se mostrou eficaz contra *Tetranychus urticae* (DO NASCIMENTO *et al.*, 2012), e ao OE de folhas, com ação comprovada contra *Tyrophagus putrescentiae* e *Suidasia pontifica* (ASSIS *et al.*, 2011).

O OE da aroeira também é capaz de ação inseticida. Pesquisadores já apontaram esta atividade como resultado de testes do óleo de frutos da planta contra *Sitophilus oryzae* (BELHOUSSEINE *et al.*, 2022), *Spodoptera littoralis*, *Phthorimaea operculella* (ENNIGROU *et al.*, 2017), *Bemisia tabaci*, *Trialeurodes ricini* (HUSSEIN; SALEM; SOLIMAN, 2017), *Anopheles gambiae*, *Anopheles arabiensis*, *Culex quinquefasciatus* (KWEKA *et al.*, 2011), *Stegomyia aegypti* (PRATTI *et al.*, 2015) e *Culex pipiens* (NENAAH *et al.*, 2022).

Quanto aos óleos de folhas, relata-se sua eficácia contra *Sitophilus oryzae* (ABDELGALEIL *et al.*, 2015; ABDELGALEIL *et al.*, 2016; BELHOUSSEINE *et al.*, 2022), *Tribolium castaneum* (ABDELGALEIL *et al.*, 2015), *Plutella xylostella* (ARAÚJO *et al.*, 2020) e *Zabrotes subfasciatus* (BERNARDES *et al.*, 2018). Ainda, Zahran, Abou-Taleb e Abdelgaleil (2017) evidenciaram a atividade do óleo essencial da planta contra *Culex pipiens*.

O OE dos frutos de *Schinus terebinthifolia* atenua os déficits de memória induzidos pela escopolamina por meio da modulação da via colinérgica e apresenta propriedades antioxidantes sobre os parâmetros avaliados; além disto, enzimas antioxidantes, incluindo SOD, CAT e GPX, desempenham um papel importante e decisivo na redução do estresse oxidativo (TODIRASCU-CIORNEA *et al.*, 2019).

Em um modelo de dor neuropática, Piccinelli *et al.* (2015) demonstraram a ação anti-hiperalgésica e antidepressiva do óleo de frutos. O óleo de folhas possui atividade antinociceptiva em zebrafish, sem alterar a locomoção e sem causar toxicidade; este efeito antinociceptivo é mediado pelos sistemas opióides, nitrérgicos, receptores

glutamatérgicos (NMDA), TRPA1, TRPV1 e ASICs (LIMA et al. 2020). Estes trabalhos demonstram, portanto, a atividade biológica de analgesia da aroeira.

Além das características citadas até o momento, esta planta possui ainda as ações cicatrizante e anti-inflamatória relacionadas ao seu óleo. O OE de folhas apresentou atividade cicatrizante, em roedores, exibindo efeitos anti-inflamatórios (aumentando a concentração de mastócitos) e angiogênicos (ESTEVÃO *et al.*, 2013; ESTEVÃO *et al.*, 2015; ESTEVÃO *et al.*, 2017).

A capacidade antioxidante da *Schinus terebinthifolia* foi evidenciada através de testes utilizando o óleo de frutos, em DPPH (BENDAOUD *et al.*, 2010; DANNENBERG *et al.*, 2016) e ABTS (BENDAOUD *et al.*, 2010), e o óleo de folhas, em DPPH (EL-MASSRY *et al.*, 2009; ENNIGROU *et al.*, 2018) e β -caroteno (EL-MASSRY *et al.*, 2009).

Estudos realizados com o óleo da aroeira demonstraram ainda a ação anticancerígena como outra atividade biológica da planta.

O óleo de frutos apresentou citotoxicidade contra linhagem de células MCF-7 (câncer de mama), com CI_{50} de 47 ± 9 mg/L (BENDAOUD *et al.*, 2010). Em outro experimento, este mesmo óleo foi eficaz contra NCI-ADR/RES (tumor ovariano multirresistente à drogas), HT-29 (adenocarcinoma colorretal), MCF-7 (câncer de mama), PC-3 (carcinoma de próstata), 786-O (carcinoma de células renais hipertriplóide), NCI-H460 (carcinoma pulmonar) e K562 (carcinoma hepatocelular); com o melhor resultado de inibição total do crescimento (ITC) calculado contra a NCI-ADR/RES (linhagem de células de ovário multirresistente a drogas), com 0,02 μ g/mL (DA SILVA *et al.*, 2019). No estudo de Silva *et al.* (2017A), foi eficaz contra as linhagens de células tumorais U251 (glioma), MCF-7 (câncer de mama), NCI-ADR/RES (linhagem de células de ovário multirresistente a drogas), 786-0 (carcinoma de células renais hipertriplóide), NCI-H460 (carcinoma pulmonar), PC-3 (carcinoma de próstata), OVCAR-3 (carcinoma ovariano), HT-29 (adenocarcinoma colorretal) e K562 (carcinoma hepatocelular). Os autores acreditam que isto se deve aos sesquiterpenos presentes no óleo.

Nas folhas, α -pineno, β -pineno (compostos presentes no óleo) e a combinação dos dois últimos, apresentaram atividade citotóxica contra as seguintes linhagens:

B16F10-Nex2 (melanoma murinho), A2058 (melanoma metastático), HeLa (carcinoma cervical), MCF-7 (câncer de mama) e HL-60 (leucemia). E todos foram mais eficazes contra HL-60, com CI_{50} de $20,0 \pm 0,1$; $15,0 \pm 0,1$; $20,9 \pm 0,4$ e $22,9 \pm 0,4$ $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (SANTANA *et al.*, 2012).

Dado o exposto, a *S. terebinthifolia* está correlacionada com a prevenção e/ou tratamento de diversas doenças, inclusive o câncer (FEDEL-MIYASATO *et al.*, 2014A). Apesar do conhecimento avançado que temos até agora sobre este problema de saúde, ainda há muito o que descobrir neste campo de pesquisa (RAVI *et al.*, 2022). Diversos trabalhos demonstram a atividade citotóxica contra células tumorais do OE da *S. terebinthifolia*, entretanto não há trabalhos relatando sua atividade *in vivo*.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os efeitos antitumorais (*in vitro* e *in vivo*) e a toxicidade sistêmica dos compostos α -pineno, 3-careno e do óleo essencial de *Schinus terebinthifolia* Raddi.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a constituição química qualitativa e quantitativa do OE extraído de folhas de *S. terebinthifolia* Raddi;
- Investigar a citotoxicidade (*in vitro*) dos compostos α -pineno, 3-careno e do OE de *S. terebinthifolia* contra linhagens tumorais;
- Avaliar o efeito antitumoral dos compostos α -pineno, 3-careno e do OE de *S. terebinthifolia* em modelo *in vivo*;
- Estimar os possíveis efeitos toxicológicos sistêmicos dos compostos α -pineno, 3-careno e do OE de *S. terebinthifolia*.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os experimentos foram realizados conforme com a figura 6.

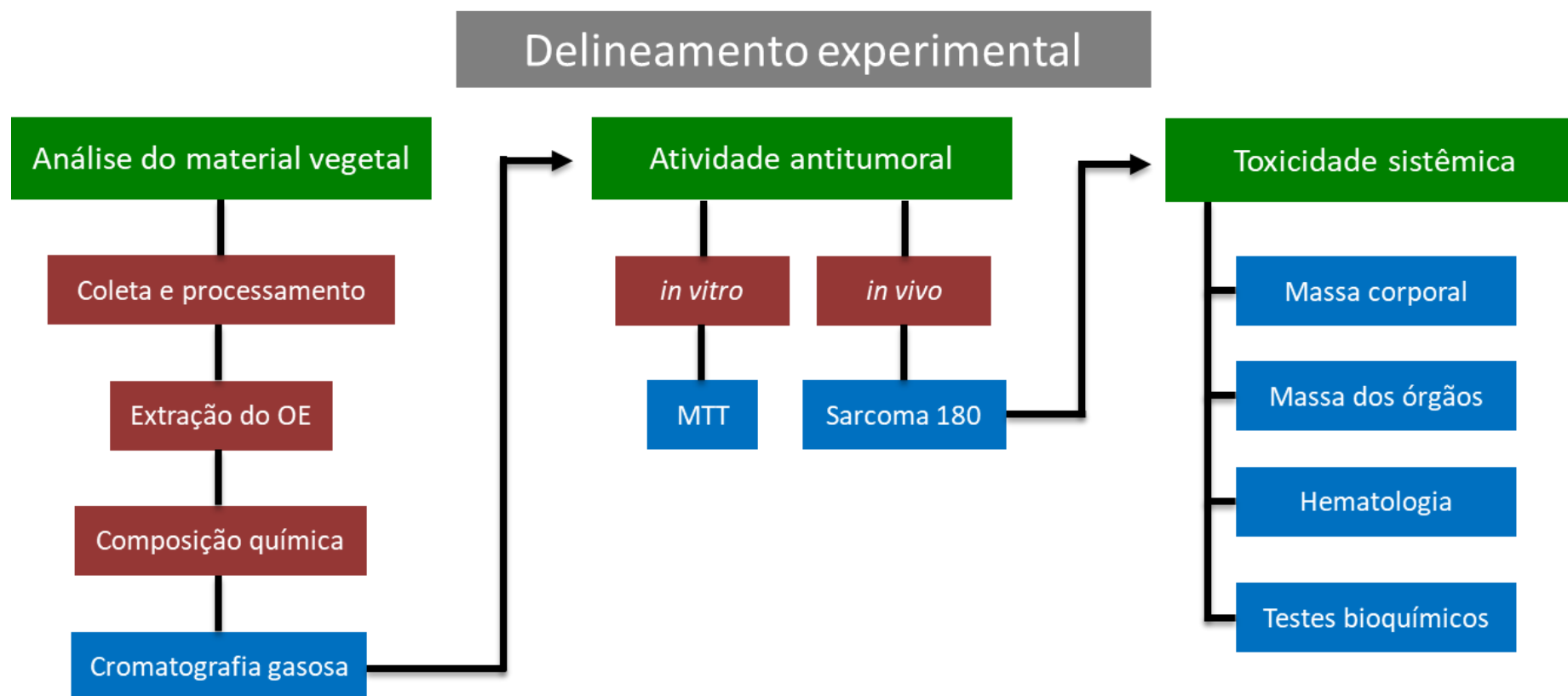


Figura 6: Delineamento experimental envolvendo as etapas de análise vegetal, atividade antitumoral e toxicidade sistêmica.

4.2 COLETA E PROCESSAMENTO DO MATERIAL VEGETAL

Amostras foliares de *S. terebinthifolia* foram coletadas às margens do rio Poxim, próximo ao Município de São Cristóvão, Sergipe – Brasil, na coordenada 10°55'14.8"S 37°06'11.9"O (Figura 7). O material foi acondicionado em sacos de plástico e transportados até o laboratório onde foi mantido sob refrigeração em temperatura de -4°C até o momento da extração do OE. Um espécime foi coletado e comparado ao depositado anteriormente no Herbário da UFS, com o voucher ASE 39748 e registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) A322F4B.



Figura 7: População natural de *Schinus terebinthifolia* Raddi localizada no município de São Cristóvão, Sergipe. Coordenada 10°55'14.8"S 37°06'11.9"O. Fonte: Graça, 2023.

4.3 EXTRAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL

A extração do OE da *S. terebinthifolia* (OEST) foi feita de acordo com Cavalcanti *et al.* (2015), com adaptações. Para isto, 700 g de folhas em 3L de água deionizada foram extraídas por 2h no aparato de clevenger. O óleo foi separado por densidade e colocado em vidro previamente seco, hermeticamente fechado e protegido da luz até a realização da análise da composição química e até os demais experimentos.

4.4 IDENTIFICAÇÃO DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS DO OEST

O experimento foi realizado no Laboratório de Cromatografia Gasosa do Departamento de Química da Universidade Federal de Sergipe, e em parceria com a Prof. Dr. Paulo Cesar de Lima Nogueira. A análise do OEST foi feita utilizando um CG-EM/DIC (GCMSQP2010 Ultra, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japão) equipado com um amostrador automático AOC-20i (Shimadzu). As separações foram realizadas utilizando uma coluna capilar de sílica fundida Rtx®-5MS Restek (5% - difenil- 95% - dimetilpolissiloxano) com 30 m x 0,25 mm de diâmetro interno, 0,25 µm de espessura de filme, em fluxo constante de Hélio (99,999%). de 1,2 mL/min A temperatura do injetor foi de 280 °C, com um volume de injeção de 0,5 µL (10 mg/mL) e uma proporção de divisão de 1:30. A temperatura do forno foi programada de 50°C por 1,5 min, com aumento de 5°C/min até 200 °C, e depois de 10°C/min até 280°C, permanecendo nesta temperatura por 5 min.

Os dados EM e DIC foram adquiridos simultaneamente empregando um Detector Splitting System; a proporção de fluxo dividido foi de 4:1 (EM:DIC). Um diâmetro interno de 0,62 m x 0,15 mm tubo restritor (coluna capilar) foi usado para conectar o divisor ao detector de EM; um diâmetro interno de 0,6 m x 0,22 mm tubo restritor foi usado para conectar o divisor ao detector DIC. Os dados EM (Cromatograma de Íon Total, CIT) foram adquiridos no modo de varredura completa (m/z de 40–350) a uma taxa de varredura de 0,3 varredura/s usando a ionização eletrônica (IE) com energia de elétron de 70 eV. A temperatura do injetor foi de 250 °C e a temperatura da fonte de íons foi de 200 °C. A temperatura do DIC foi ajustada para 300 °C, e os suprimentos de gás para o DIC foram hidrogênio, ar e hélio em vazões de 30, 300 e 30 mL/min, respectivamente.

A quantificação de cada constituinte foi estimada pela normalização da área do pico DIC (%). As concentrações de compostos foram calculadas a partir das áreas de pico de CG e foram organizadas em ordem de eluição de CG.

O índice de retenção (DOOL; KRATZ, 1963) foi obtido pela injeção de uma mistura linear de hidrocarbonetos C7-C30 nessas mesmas condições, e a identificação dos constituintes foi feita com base na comparação do índice de retenção e EM com os da literatura (ADAMS, 2007), bem como pela correspondência computadorizada dos espectros de massa adquiridos com aqueles armazenados nas bibliotecas espectrais de massa NIST21, NIST107 e WILEY8 do sistema de dados CG-EM.

4.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA

Este teste foi realizado no Laboratório de Oncologia Experimental, da Universidade Federal do Ceará, em parceria com a Prof.^a Dr.^a Cláudia do Ó Pessoa. As linhagens tumorais utilizadas, SNB-19 (Glioblastoma - humano), HCT-116 (Carcinoma de cólon - humano) e PC-3 (Carcinoma de próstata - humano) foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos, mantidas em estufa a 37°C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

A análise de citotoxicidade foi realizada pelo método do MTT descrito primeiramente por Mosmann (1983), tendo a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal brometo de 3-(4,5-dimetil tiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazólio (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (BERRIDGE *et al.*, 1996).

Este teste foi realizado segundo as instruções de Quintans *et al.* (2013). Para isto, as células foram plaqueadas nas concentrações de $0,7 \times 10^5$ cél/mL (HCT-116), $0,1 \times 10^6$ cél/mL (SNB-19 e PC-3). As amostras foram testadas na concentração única de 4,5 µg/mL para OEST e de 20 µg/mL para as outras amostras, em triplicata. As placas foram incubadas por 72h em estufa a 5% de CO₂ a 37 °C. Ao término deste, as placas foram centrifugadas e o sobrenadante foi removido. Em seguida, foram adicionados 100

μL da solução de MTT (sal de tetrazolium), e as placas foram incubadas por 3h. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com 100 μL de DMSO puro em espectrofotômetro de placa, no comprimento de onda de 595 nm.

Inicialmente, as amostras foram utilizadas nas concentrações de 4,5 $\mu\text{g/mL}$ para o OEST e 20 $\mu\text{g/mL}$ para o α -pineno e o 3-careno; para a obtenção dos percentuais de inibição de crescimento (IC%). Em seguida, a melhor amostra foi reconduzida para a avaliação da concentração inibitória média (CI₅₀).

Os experimentos foram analisados segundo a média $\pm$ desvio padrão da média (DPM) da porcentagem de inibição do crescimento celular usando o programa GraphPad Prism 8.0.1.

4.6 AVALIAÇÃO DA AÇÃO ANTITUMORAL SOBRE O SARCOMA 180

4.6.1 Manutenção do Sarcoma 180 (S180)

Para avaliar o efeito antitumoral *in vivo* do OEST, α -pineno e 3-careno, foi utilizado o tumor experimental transplantável Sarcoma 180 (S180), também chamado de tumor de Crocker.

Inicialmente, as células cancerígenas S180 foram obtidas através do Laboratório de Oncologia Experimental (LOE) da Universidade Federal do Ceará (UFC) e mantidas na sua forma ascítica na cavidade abdominal de camundongos Swiss (*Mus musculus*), sendo transferidas a cada 15 dias para um novo animal. Estes animais estavam sendo mantidos no Laboratório de Farmacologia do Processo Inflamatório da Universidade Federal de Sergipe (LAFAPI-UFS).

Os animais de manutenção foram anestesiados com isoflurano (1,5%; via inalatória), por meio de vaporizador calibrado acoplado a cilindro de gás oxigênio em ambiente com exaustão e eutanasiados por deslocamento cervical. O procedimento asséptico da região abdominal foi efetivado com álcool iodado e coletado 0,5 mL do líquido ascítico da cavidade abdominal do camundongo. Uma suspensão de células foi preparada com o material coletado, 5,0 mL de ringer lactato, 0,2 mL de gentamicina (5 mg/mL), para posterior contagem das células. Este material foi transferido para os

animais receptores saudáveis na concentração de 2×10^6 células/0,5 mL por via intraperitoneal (i.p.).

4.6.2 Delineamento experimental

Para o experimento, foram utilizados camundongos Swiss, machos, da espécie *Mus musculus*, pesando 25-35 g, obtidos do Biotério Setorial da UFS/Fisiologia após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) sob o número 14/2019. Os camundongos foram mantidos com livre acesso à água e alimento e em ciclo de claro-escuro de 12h (com luzes acesas a partir de 6:00 AM).

Os animais foram divididos em 12 grupos (n=10), de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1: Descrição dos grupos para avaliação da atividade antitumoral em modelo de sarcoma 180 (S180).

Grupos (n=10)	Células tumorais	Tratamento (via intraperitoneal)
VEI	Ausente	Veículo (DMSO 2% em salina 0,9%)
CTRL	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	Veículo (DMSO 2% em salina 0,9%)
OEST25	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	óleo essencial de <i>S. terebinthifolia</i> 25 mg/kg/dia
OEST50	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	óleo essencial de <i>S. terebinthifolia</i> 50 mg/kg/dia
OEST100	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	óleo essencial de <i>S. terebinthifolia</i> 100 mg/kg/dia
PIN12	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	α -pineno 12,5 mg/kg/dia
PIN25	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	α -pineno 25 mg/kg/dia
PIN50	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	α -pineno 50 mg/kg/dia
CAR12	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	3-careno 12,5 mg/kg/dia
CAR25	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	3-careno 25 mg/kg/dia
CAR50	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	3-careno 50 mg/kg/dia
5-FU	S180 2 x 10 ⁶ cél/0,5 mL/animal	5-Fluorouracil 25 mg/kg/dia

DMSO: Dimetilsulfóxido.

4.6.3 Análises do efeito antitumoral

A ação antitumoral *in vivo* foi observada a partir de modelo experimental utilizando células tumorais de ascite de Sarcoma 180 (S180) seguindo os protocolos previamente descritos por Amaral *et al.* (2015) e Xavier *et al.* (2015) com algumas modificações.

Foram implantados subcutaneamente células tumorais de ascite de sarcoma 180 (S180) de dez dias de idade (2×10^6 células por 500 μ L desolução de Ringier) na virilha dianteira esquerda dos animais; exceto para o grupo veículo (VEI). Os compostos testados foram dissolvidos em DMSO 2% e depois administrados aos camundongos por via intraperitoneal (i.p.), uma vez por dia, durante 07 dias consecutivos. O grupo VEI e o controle (CTRL) receberam solução salina 0,9% + DMSO 2% via i.p. O grupo 5-FU, foi tratado com 5-fluoruracil 25 mg/kg/dia.

Os tratamentos foram iniciados um dia após a injeção do tumor. Após 24h da última administração, os animais foram anestesiados (1,5% de Isoflurano por via inalatória) por meio de vaporizador calibrado acoplado a cilindro de gás oxigênio e, em ambiente com exaustão para coleta de sangue da região orbicular do olho. O sangue foi acondicionado para a análise dos parâmetros bioquímicos e hematológicos.

Em seguida, os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical. O tumor, baço, coração, fígado, cérebro, rins e estômago foram pesados e guardados em formol 10%.

O percentual de inibição do crescimento tumoral (IT) foi calculado pela fórmula:

$$PI\% = [(A - B) / A] \times 100$$

Em que:

PI% = Percentual de inibição de crescimento tumoral

A = média da massa do tumor no grupo controle negativo

B = média da massa do tumor nos animais tratados

Em seguida, as carcaças foram identificadas como material infectante, congeladas em freezer e entregue ao Biotério Setorial da UFS/Fisiologia, para a coleta seletiva de lixo biológico para descarte adequado, de acordo com a legislação vigente.

4.7 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS TOXICOLÓGICOS

A variação de peso corporal, a alteração dos pesos dos órgãos e as análises hematológicas e bioquímicas foram determinadas para a avaliação antitumoral, conforme descrito anteriormente por Moura *et al.* (2016).

4.7.1 Determinação da massa corporal

Todos os dias os animais foram pesados. A massa corporal dos animais foi analisada quanto à sua variação do primeiro dia (dia da inoculação) até o penúltimo dia (último dia do tratamento), diminuindo o valor da massa do tumor; conforme a fórmula:

$$\Delta m = (m - m_0) - m_t$$

Em que:

Δm = variação da massa corpora

m_f = massa corporal final

m_0 = massa corporal inicial

m_t = massa do tumor

As massas corporais foram expressas pela média (g) $\pm$ erro padrão.

4.7.2 Determinação da massa do tumor e dos órgãos

Os órgãos extirpados tiveram suas massas aferidas em balança analítica de precisão, ao final sendo guardados em frascos com formol a 10%, para futura análise histológica. As massas dos órgãos (baço, coração, fígado, cérebro, rins e estômago) foram convertidas na proporção de massa de órgão a cada 100 g de massa corporal do animal.

4.7.3 Análises hematológicas

Para a determinação dos parâmetros hematológicos amostras coletadas do sangue periférico da região orbicular do olho e, logo depois, os animais foram eutanasiados por deslocamento cervical. Os parâmetros avaliados foram eritrocitários (hemácia, hemoglobina e hematócrito) e leucocitários (leucócitos total e diferencial).

A contagem total leucocitária foi realizada com 20 μL de sangue e, após 24 horas, foi diluída em 380 μL de Turk. Em seguida, 10 μL da suspensão foi colocado em câmara de Neubauer e leucócitos totais foram contados. A contagem diferencial de leucócitos foi realizada da preparação de uma lâmina com uma gota de sangue, onde posteriormente foi feito o esfregaço. Após esta etapa, o material foi colorido através de corantes panóticos (Instant-Prov®). Em seguida, através de um microscópio óptico, 100 células leucocitárias foram identificadas e contadas (basófilos, eosinófilo, linfócitos, monócitos e neutrófilos).

A avaliação dos parâmetros hematológicos eritrocitários foi realizada, através do colhimento de sangue em tubo contendo o anticoagulante EDTA. Posteriormente o material foi avaliado em analisador automatizado.

4.7.4 Análises bioquímicas

Para a avaliação do funcionamento hepático, foram dosados alanina-aminotransferase (ALT) e aspartato-aminotransferase (AST); e, para análise do funcionamento renal, os níveis de ureia e creatinina. As análises foram realizadas através do sangue coletado via plexo orbital com auxílio de cânula heparinizada, 24h após o último dia de tratamento dos animais com S180. As amostras foram submetidas à centrifugação 3500 rpm/10 min a 25°C para a obtenção do soro. O procedimento dos exames foi realizado seguindo as metodologias descritas pelo fabricante dos kits da biotécnica.

4.7.5 Análise histopatológica

Após os procedimentos experimentais, os órgãos foram excisados e fixados em formal (10%), emblocados em parafina e cortados a 5 μm de espessura para posterior coloração com hematoxilina-eosina (HE). Posteriormente à confecção das lâminas histológicas foram realizadas fotos através de microscópio óptico. As lâminas foram avaliadas qualitativamente em cada grupo estudado (n= 3) que apresentou uma alteração na média da massa, para examinar possíveis alterações histológicas.

Para a gradação histológica do percentual de necrose coagulativa em relação ao tecido tumoral foi realizada pelo sistema semiquantitativo proposto por Hew *et al.* (1994), categorizado em Grau 1 (< 50% de necrose), grau 2 (50-80% de necrose) e grau 3 (> 80% de necrose). Cada pontuação em cada caso foi estimada a partir da análise dos dois cortes histológicos obtidos de cada tumor. Para cada secção, foram selecionados 05 campos histológicos por casualização sistemática (ampliação de 100x). Nesse sistema, para cada campo selecionado, seguiam-se dois campos desprezados até que o total de campos fosse atingido. Cada campo recebeu um escore, e depois foi determinada a média de cada grupo somando-se os escores pontuados e dividindo o resultado pelo número de campos avaliados.

Para determinar o índice mitótico, 10 campos histológicos e 10 campos histológicos (ampliação de 400x) foram selecionados por randomização sistemática (para cada campo selecionado, seguiram-se dois campos descartados) até que o total de 10 campos fosse devidamente selecionado. As figuras mitóticas foram contadas para determinar o número médio de mitoses por caso e depois por grupo. A identificação das figuras mitóticas típicas e atípicas foi realizada de acordo com os critérios morfológicos descritos por Lashen *et al.* (2022).

4.9 ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram expressos em média $\pm$ erro padrão da média, tratados estatisticamente e as diferenças entre os grupos foram determinadas por análise de variância (ANOVA) e comparadas pelo pós-teste de Tukey ($p < 0,05$). Para todos os procedimentos foi utilizado o GraphPad Prisma versão 6.0 (GraphPad, Software, San Diego, CA., E.U.A.).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 RENDIMENTO E IDENTIFICAÇÃO QUÍMICA DO OEST

Ao todo foram coletados 9,4 kg de amostras foliares de *S. terebinthifolia*. O rendimento das extrações do OE foi de 1,4 mL/kg de folhas, com média de 1,1 mL de óleo/extração. O OEST apresentou uma alta fluidez, aparência líquida límpida, incolor a verde claro, com odor fresco e aromático, e sua densidade simples foi de $0,890 \pm 0,002$ g/mL. Alguns estudos observaram a densidade do OE de frutos da *S. terebinthifolia* e os valores observados foram de 0,80 g/mL por Kweka *et al.* (2011); 0,90 g/mL por Cole *et al.* (2014); 0,86 g/mL por Pratti *et al.* (2015) e 0,87 g/mL por Dannenberg *et al.* (2016).

A análise química por CG/EM-DIC revelou a presença de 16 compostos (Tabela 2 e Figura 8) sendo majoritários o α -pineno (39,60%), 3-careno (35,27%), limoneno (7,19%), (*E*)-cariofileno (5,98%) e mirceno (3,21%). Percebe-se que o óleo apresentou natureza predominantemente monoterpênica (91,65%).

Tabela 2: Composição química do óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* obtida por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG/EM-DIC).

Pico	TR	IRR exp	IRR lit	Composto	DIC (%)
1	9,544	935	932	α-pineno	39,60
2	10,091	948	946	Canfeno	1,20
3	11,274	977	974	β -pineno	1,05
4	11,838	991	988	Mirceno	3,21
5	12,488	1006	1002	α -felandreno	1,49
6	12,843	1013	1008	3-careno	35,27
7	13,045	1017	1014	α -terpineno	0,75
8	13,634	1029	1024	Limoneno	7,19
9	13,745	1032	1026	1,8 cineol	0,62
10	15,045	1059	1054	γ -terpineno	0,47
11	16,506	1089	1086	Terpinoleno	1,31
12	32,571	1426	1417	(<i>E</i>)-cariofileno	5,98
13	34,041	1459	1452	α -humuleno	0,42
14	35,493	1493	1489	β -selineno	0,52
15	35,859	1501	1496	Viridifloreno	0,69
16	37,006	1529	1522	δ -cadineno	0,22
Monoterpenos					91,65
Sesquiterpenos					8,35
Total					100,00

DIC= detector por ionização de chama. TR= Tempo de Retenção. IRR exp.= índice de retenção experimental. IRR lit.= índice de retenção encontrada na literatura.

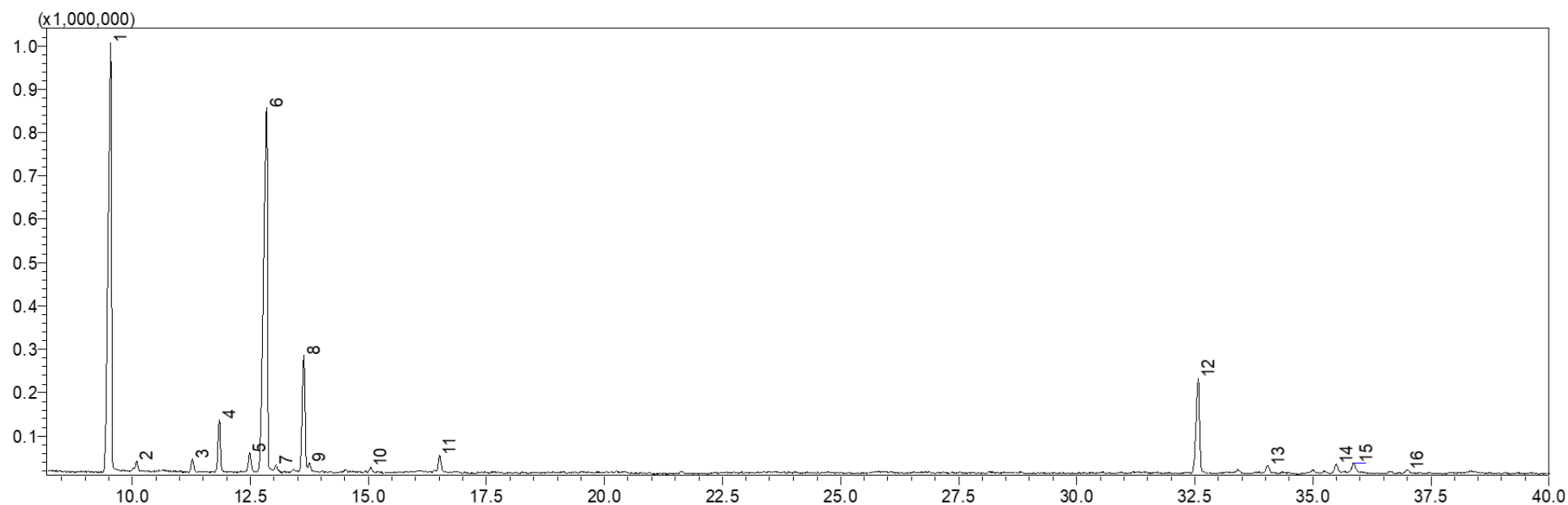


Figura 8: Cromatograma do óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* Raddi obtido por CG/EM. 1: α -pineno; 2: canfeno; 3: β -pineno; 4: mirceno; 5: α -felandreno; 6: 3-careno; 7: α -terpineno; 8: limoneno; 9: 1,8 cineol; 10: γ -terpineno; 11: terpinoleno; 12: (E)-cariofileno; 13: α -humuleno; 14: β -selineno; 15: viridifloreno; 16: γ -cadineno.

Interessantemente, o perfil químico dos óleos essenciais da *S. terebinthifolia* encontrado pelos pesquisadores, mais parecido com o OE presente neste estudo, foram os óleos de folhas relatados no trabalho de Carneiro *et al.* (2017). O óleo coletado em Maceió (AL) apresentou como principais constituintes o careno (53,8%), α -pineno (20,7%), limoneno (12,4%) e felandreno (4,8%); enquanto o óleo coletado em Aracaju (SE) exibiu careno (66,6%), α -pineno (16,5%) e felandreno (4,8%), como compostos majoritários.

Em seguida, a composição dos óleos de folhas e frutos de plantas de Vitória (ES) apresentou também um perfil fitoquímico semelhante ao OEST, mas com proporções diferentes entre os constituintes. O óleo de frutos exibiu como principais compostos: δ -3-careno (30,37%), limoneno (17,44%), α -felandreno (12,60%), α -pineno (12,59%), mirceno (5,82%) e o-cimeno (3,46%) (COLE *et al.*, 2014). No óleo das folhas δ -3-careno (68,8%), *E*-cariofileno (8,2%), mirceno (6,8%) e α -pineno (4,0%), foram os compostos majoritários (ULIANA *et al.*, 2016).

Ainda, mesmo distante, o óleo de frutos da *S. terebinthifolia* extraído em Abha (Arábia Saudita) apresentou constituintes semelhantes ao OEST. O δ -3-careno (31,2%), o α -pineno (15,3%), o α -felandreno (11,2%) e o D-limoneno (9,3%) foram os compostos mais presentes (NENAAH *et al.*, 2022).

Diferentemente dos resultados encontrados, os óleos de folhas de *S. terebinthifolia* coletadas no Egito demonstraram uma composição química mais destoante. Estavam majoritariamente presentes sabineno (14,9%), γ -elemeno (13,2%), β -elemeno (6,6%), α -candiol (6,6%) e germacreno B (4,7%) (ABDELGALEIL *et al.*, 2015; ABDELGALEIL *et al.*, 2016).

Vale destacar que a composição química dos OE podem variar de acordo com fatores genéticos, ontogênicos e ambientais (MORAIS, 2009).

5.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA

As análises de citotoxicidade revelaram a eficácia do OEST, α -pineno e 3-careno (Tabela 3). Na concentração de 4,5 μ g/mL, o OEST foi capaz de inibir as células HCT-116, SNB-19 e PC-3, com mais de 88% de inibição; sendo mais eficaz contra SNB-19,

com $91,7 \pm 1,2\%$, o que corrobora em partes com Santana *et al.* (2012), já que o óleo de folhas também foi efetivo. Todavia, os compostos α -pineno e 3-careno não apresentaram um bom desempenho, mesmo numa concentração superior ao OEST.

Tabela 3: Média do percentual de inibição do crescimento celular (IC%) do óleo essencial de folhas da *Schinus terebinthifolia* - OEST (4,5 $\mu\text{g/mL}$), α -pineno (20 $\mu\text{g/mL}$) e 3-careno (20 $\mu\text{g/mL}$).

Amostras	Tipos celulares (linhagens)					
	HCT-116		SNB-19		PC-3	
	% de Inibição	Desvio Padrão	% de Inibição	Desvio Padrão	% de Inibição	Desvio Padrão
OEST	88,7	2,6	91,7	1,2	88,1	4,9
PINENO	10,9	9,6	7,0	2,4	0,0	0,0
CARENO	4,6	11,4	6,8	3,5	9,4	2,3

HCT-116 é uma linhagem de carcinoma de cólon humano. SNB-19 é uma linhagem de glioblastoma (tumor cerebral). PC-3 é uma linhagem de célula de câncer de próstata humano.

Embora os resultados não tenham demonstrado atividade citotóxica dos isolados, muitos estudos relatam que o α -pineno possui atividade, *in vitro*, contra diversas linhagens celulares: carcinoma hepatocelular - BEL-7402 (CHEN *et al.*, 2015), teratocarcinoma ovariano - PA-1 (HOU *et al.*, 2019), carcinoma cervical - HeLa (HUANG *et al.*, 2022; SANTANA *et al.*, 2012), carcinoma de colorretal murino - CT-26 (JO *et al.*, 2021), melanoma murinho - B16-F10 (MATSUO *et al.*, 2011; SANTANA *et al.*, 2012), melanoma metastático - A2058, câncer de mama - MCF-7, leucemia - HL-60 (SANTANA *et al.*, 2012), câncer de próstata - DU145 e PC-3 (ZHAO *et al.*, 2018).

Interessantemente, nos estudos de Kumar, Dev e Sourirajan (2021), o careno e o α -pineno prenderam as células da *Saccharomyces cerevisiae* na transição G2/M do ciclo celular. Segundo eles, α -pineno e careno podem ser testados em linhagens de células cancerígenas e ensaio com animais para efeitos semelhantes; e assim poderem ser explorados para terapia anticancerígena como inibidores do ciclo celular. No estudo de Taira *et al.* (2021), a citotoxicidade dos monoterpenos de α -pineno e 3-careno está envolvida na morte celular apoptótica com a ativação de caspases 3 e 7. Ainda, o careno possui atividade inibidora do PI3K (BORDOLOI *et al.*, 2018), uma proteína chave no controle do crescimento e metabolismo celular.

Embora os dados apontem um baixo potencial do α -pineno e 3-careno contra células tumorais, Kusuhara e colaboradores (2012) demonstraram em seu trabalho que efeito do α -pineno não foi direto nas células, mas agiram de maneira indireta sobre o tumor no modelo de melanoma murinho (B16-F10), *in vivo*.

Como a melhor resposta foi obtida com o OEST, foi determinada a concentração inibitória de 50% (CI₅₀). O OEST apresentou CI₅₀ de 0,135 µg/mL, 0,424 µg/mL e 0,135 µg/mL para as linhagens HCT-116, PC-3 e SNB-19, respectivamente, como consta na Tabela 4. Vale destacar que as amostras apresentaram CI₅₀ abaixo de 1 µg/mL.

Tabela 4: Determinação da concentração inibitória de 50% (CI₅₀) no intervalo experimental (IE) do óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), do α -pineno e do 3-careno em diferentes linhagens tumorais.

Amostra	HCT-116	PC-3	SNB-19
Identificação	CI ₅₀ (IE)	CI ₅₀ (IE)	CI ₅₀ (IE)
OEST	0,135 µg/mL (0,115 – 0,159 µg/mL)	0,424 µg/mL (0,369 – 0,488 µg/mL)	0,135 µg/mL (0,115 – 0,159 µg/mL)

HCT-116 é uma linhagem de carcinoma de cólon humano. PC-3 é uma linhagem de célula de câncer de próstata humano. SNB-19 é uma linhagem de glioblastoma (tumor cerebral).

Os resultados encontrados demonstram que o OEST foi mais eficaz contra as células cancerígenas estudadas que diversos óleos essenciais vegetais. No trabalho de Aboalhajaa *et al.* (2019), o OE de partes aéreas (folhas) de *Schinus molle* apresentou um CI₅₀ de 43,29 µg/mL, contra células HCT-116; os compostos majoritários foram α -felandreno (48,0%) e β -felandreno (33,9%). E ainda, Hamdan, Al-gendy e El-shazly (2016) determinaram o CI₅₀ de 1,15 µg/mL contra esta mesma linhagem de células, porém com óleo do fruto, e os principais compostos foram o α -felandreno (25,6%) e limoneno (20,9%). Contra as células PC-3, Tabanca *et al.* (2020), constataram que o óleo da resina do tronco de *Pistacia lentiscus* inibiu esta linhagem com CI₅₀ de 15,3 µg/mL; os principais constituintes do óleo foram o α -pineno (56,2%) e o mirceno (20,1%). Jena *et al.* (2023) observaram que o óleo de folhas de *Piper trioicum* apresentou citotoxicidade contra HCT-116 e PC-3, com CI₅₀ de 95,28 e 74,93 µg/mL, respectivamente; o principal constituinte do óleo foi o δ -cadinene (19,57%).

Vale resaltar que testes para determinação da citotoxicidade de óleos essenciais ou extratos vegetais contra SNB-19 são escassos. Para fim de comparação, Brito *et al.* (2020) demonstraram que alcaloides tropânicos da casca do caule de *Erythroxylum bezerrae* foram eficazes contra a linhagem SNB-19, com o menor CI_{50} de 10,47 $\mu\text{g/mL}$; já a doxorubicina (antineoplásico já usado para o tratamento de diversos tipos de câncer) apresentou CI_{50} foi de 0,15 $\mu\text{g/mL}$.

Perante isso, acredita-se que outros constituintes presentes no OEST, ainda que em pequenas quantidades, quando combinados, sejam responsáveis pelo sinergismo positivo apresentado pela eficiência deste óleo essencial contra células cancerígenas nos ensaios *in vitro*.

O (*E*)-cariofileno é um sesquiterpeno que participa da composição do OEST com 5,98%. Sua atividade citotóxica foi descrita por Irrera *et al.* (2020) contra as linhagens cancerígenas de glioblastoma U373 e U87.

O limoneno é um monoterpeno presente na composição do OEST com 7,19%. Sua atividade citotóxica foi descrita por YE *et al.* (2020) ante a linhagem celular de câncer de bexiga humana - T24.

O mirceno também é um monoterpeno que compõe o OEST com 3,21%. A sua atividade antiproliferativa foi descrita por Ferraz *et al.* (2013A) ante as células cancerígenas de carcinoma hepatocelular (HepG2) e de melanoma (B16-F10).

O α -felandreno é outro monoterpeno que compõe o OEST com 1,49%. Possui atividade citotóxica ante as células cancerígenas de melanoma (B16-F10) e sarcoma S180 (PINHEIRO-NETO *et al.*, 2021).

O terpinoleno e o β -pineno são monoterpenos que fazem parte da composição do OEST com 1,31% e 1,05%, respectivamente. A atividade citotóxica destes dois compostos foi observada por Ramos *et al.* (2014) ante as linhagens celulares cancerígenas de adenocarcinoma colorretal (HT-29), carcinoma laríngeo (HEp-2), carcinoma mucoepidermóide pulmonar (NCI-292) e leucemia (HL-60).

O canfeno é um monoterpeno que participa da composição do OEST com 1,20%. Sua atividade citotóxica foi demonstrada por Girola *et al.* (2015) contra células tumorais de melanoma murinho (B16F10-Nex), melanoma metastático (A2058), carcinoma

cervical (HeLa), leucemia (HL-60), glioblastoma (U87MG) e câncer de mama (SKBR-3).

Desta maneira, dos 16 compostos presentes no OEST, pelo menos 09 constituintes apresentam atividade citotóxica comprovada contra células tumorais, o que equivale a mais de 96% do OEST e nos dá base para sustentar o efeito sinérgico do óleo, perante a atividade *in vitro*.

5.3 AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTITUMORAL SOBRE O SARCOMA 180

Para avaliar a atividade antitumoral, o DMSO 2% foi utilizado como controle negativo (CTRL) por ter sido utilizado como veículo na preparação dos grupos tratados com OEST, α -pineno e 3-careno. O DMSO é um solvente orgânico bastante utilizado para solubilizar substâncias, servindo inclusive como sistema de transporte de fármacos através de membranas, como por exemplo morfina, penicilina, esteroides e cortisona (CARDOSO, 2011).

O 5-FU foi utilizado como a droga padrão (controle positivo). Ele é um quimioterápico utilizado na clínica para o tratamento de diversos tipos de câncer como o de adenocarcinoma de colorretal, de colón uterino, de mama, de cabeça e pescoço. Este agente quimioterápico tem sido estudado desde 1957 (GHAFOURI-FARD *et al.*, 2021; SETHY; KUNDU, 2021). Ele é utilizado em diversos trabalhos que avaliam a atividade antitumoral em modelo experimental de tumor sarcoma 180, como Moura *et al.* (2016) e Xavier *et al.* (2015).

A análise dos tumores (Figura 9) revelou que os grupos OEST50, OEST100 e CAR50 foram os que mais reduziram significativamente o peso do tumor em relação ao grupo CTRL, com percentuais de inibição de 89,8%; 69,1% e 66,7%, respectivamente. O 5-FU apresentou uma inibição de 80,3% em relação ao grupo controle. Foi constatado também que o CAR25 conseguiu uma inibição de 49,3% em relação ao CTRL. O grupo CAR12 reduziu o tumor em 33,8%, mas foi estatisticamente indiferente do CTRL.

Vale destacar que os grupos PIN12, PIN25 e PIN50, embora não tenham apresentado diferença estatística em relação ao grupo CTRL, exibiram uma inibição de 37,3%; 32,0% e 31,3%, respectivamente.

Foi observada uma diferença intragrupo nos grupos tratados com OEST. A curvatura em “U” formada pelas diferentes doses do OEST pode ser explicada pela baixa eficiência do OEST25, pela dose terapêutica próxima ao ideal do OEST50 e aproximação da toxicidade da dose do OEST100.

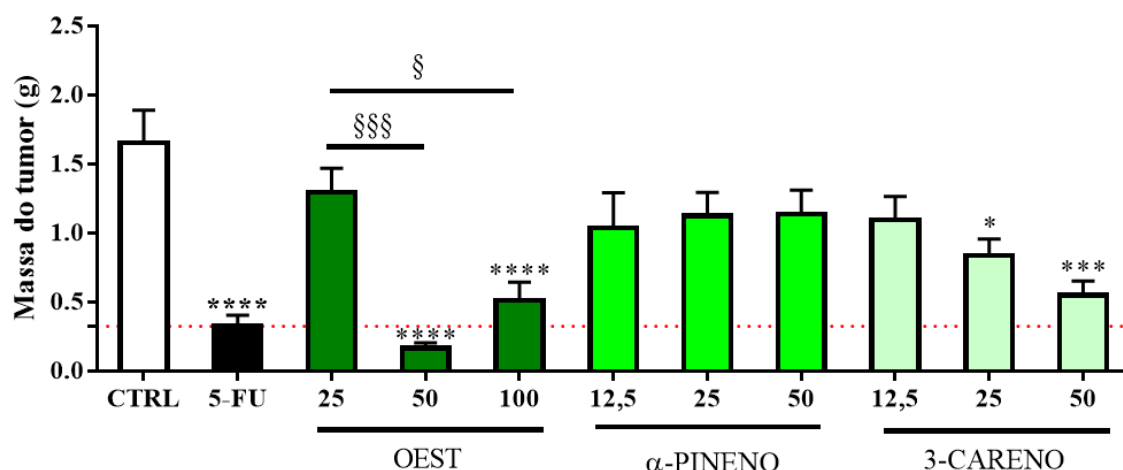


Figura 9: Média da massa (g) do tumor dos animais em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). CTRL: controle tratado com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, n= 10. *p < 0,05; ***p <0,001 e ****p <0,0001; quando comparados ao CTRL.

Diversos OE vegetais apresentam atividade antitumoral no modelo de S180. Em 2009, Sharma e outros pesquisadores mostraram que o óleo de folhas de *Cymbopogon flexuosus* apresentou atividade antitumoral nas doses de 100, 150 e 200 mg/kg/dia, inibindo o crescimento do tumor em 18,5%; 24,3% e 37,0%, respectivamente. O 5-FU (controle positivo) apresentou uma inibição de 46,9%, na dose de 22 mg/kg/dia.

Bezerra *et al.* (2009) demonstraram que o óleo de folhas de *Croton regelianus* conseguiu inibir o crescimento do S180 em 28,1% e 31,8%, nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Os autores definem que pelo menos parte do efeito do óleo foi do ascaridol (monoterpeno presente no óleo desta planta), já que este composto também foi testado no experimento. O ascaridol apresentou inibição de 33,9% e 33,3% nas doses de 10 e 20 mg/kg/dia, respectivamente. Entretanto, este efeito foi moderado, visto que o controle positivo usado pelos pesquisadores (5-FU) apresentou uma inibição de 69,5% na dose de 25 mg/kg/dia.

Britto e pesquisadores (2012) observaram uma inibição do tumor S180 do OE de folhas de *Guatteria friesiana* pelas vias de administração oral e intraperitoneal. Pela via oral (v.o.), o óleo inibiu 46,6% e 42,8%, nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Pela via intraperitoneal, o óleo inibiu 43,4% e 54,2%, nas doses de 100 e 200 mg/kg/dia, respectivamente. O 5-FU, na dose de 25 mg/kg/dia, inibiu o crescimento tumoral em 66,8%. Os autores, afirmam que esses efeitos podem ser atribuídos aos seus componentes α -, β - e γ -eudesmol (sesquiterpenos predominantemente presentes no óleo), por conta de seu efeito *in vitro* contra as linhagens de leucemia (HL-60), de melanoma (MDA-MB-435), de carcinoma de cólon (HCT-8) e de glioblastoma (SF-295).

Ferraz e outros autores (2013A) publicaram que o OE de folhas de *Lippia gracilis* apresentou atividade antitumoral com inibição do S180 em 38,5% e 41,9%, nas doses de 40 e 80 mg/kg/dia, respectivamente. O timol é o composto majoritário deste óleo (55,5%), seguido de *p*-cimeno (10,8%) e éter timol metílico (10,5%). Estes compostos apresentaram baixa toxicidade contra as células tumorais de carcinoma laríngeo (HepG2), de carcinoma hepatocelular (K562) e de melanoma murinho (B16-F10).

Ainda, em 2013, o óleo de folhas de *Xylopia frutescens* inibiu o crescimento do S180 transplantados nos animais em 31,0% e 37,5%, nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia. Neste experimento, o 5-FU apresentou 63,2% de inibição. Os principais compostos identificados no óleo essencial foram (*E*)-cariofileno (31,48%), biciclogermacreno (15,13%) e germacreno D (9,66%) (FERRAZ, *et al.*, 2013B).

Fontes *et al.* (2013) constataram a inibição do S180 promovida pelo OE de folhas de *Guatteria pogonopus*. As taxas de inibição de crescimento tumoral foram de 25,3% e 42,6%, nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. O 5-FU reduziu o peso do tumor em 66,8%. Os compostos majoritários foram γ -patchouleno (13,55%), (*E*)-cariofileno (11,36%) e β -pineno (10,37%). Nos estudos *in vitro*, entretanto, os compostos isolados do OE testados [β -pineno e (*E*)-cariofileno] não apresentaram citotoxicidade contra as células cancerígenas de carcinoma ovariano (OVCAR-8), de carcinoma pulmonar broncoalveolar (NCI-H358) e de carcinoma de próstata (PC-3).

Em 2015, Amaral e colaboradores mostraram que o OE de folhas de *Mentha x villosa* possui efeito antitumoral através da via de administração oral e intraperitoneal

contra o S180. O óleo, por via oral, foi eficaz nas doses de 100 e 200 mg/kg/dia, com inibição de 25,0% e 45,2%, respectivamente. Por via intraperitoneal, a inibição foi de 29,4% e 40,5%, nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, respectivamente. Ciclofosfamida (dose de 10 mg/kg/dia, v.o.) e o 5-FU (mg/kg/dia, i.p.) foram os controles positivo e apresentaram uma inibição de 59,5% e 69,4%, respectivamente. Os principais constituintes do óleo foram rotundifolona (70,96%) e limoneno (8,75%). Contudo, a rotundifolona não apresentou uma boa atividade citotóxica contra as linhagens tumorais de carcinoma de cólon (HCT-116), de carcinoma ovariano (OVCAR-8) e de glioblastoma (SF-295), no ensaio *in vitro*. Neste contexto, os autores concluíram que é possível que as ações deste óleo estejam relacionadas à ação sinérgica de seus constituintes menores. Este raciocínio pode ser aplicado aos efeitos do OEST, já que o α -pineno e o 3-careno não apresentaram citotoxicidade no ensaio *in vitro*.

Xavier *et al.* (2015) observaram que o OE de folhas de *Lippia Microphylla* apresentou atividade antitumoral no modelo de S180 nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia, com inibição de 38% e 60%, respectivamente. O controle positivo, 5-FU (50 mg/kg/dia), apresentou uma inibição de 86%. Os compostos majoritários presentes no óleo foram timol (46,5%), carvacrol (31,7%) e *p*-cimenol (9,0%).

Moura *et al.* (2016) verificaram que o óleo dos frutos de *Xylopia langsdorffiana* impediu o crescimento do tumor S180 nas doses de 50 e 100 mg/kg/dia com, inibição de 38,7% e 54,3%, respectivamente, enquanto o 5-FU (25 mg/kg/dia) apresentou 70,2%. O α -pineno (34,6 %) e o limoneno (31,7%) foram os compostos majoritários do óleo.

Além dos OE, compostos isolados, tais como pineno, apresentam atividade antitumoral em experimento com animais. Em 2011, Matsuo e colaboradores isolaram o α -pineno do óleo de frutos de *Schinus terebintifolius* e avaliaram no modelo de melanoma murinho B16-F10. Ele induziu apoptose (através do aumento da atividade da caspase-3) e conferiu proteção antimetastática. A dose de 100 μ L de α -pineno na concentração de 10 mg/mL, foi capaz de inibir significativamente a quantidade de nódulos em relação ao controle (PBS).

Interessantemente, o α -pineno, até mesmo disperso no ambiente, foi capaz de diminuir o tumor. A distribuição do α -pineno (180 ng/L) num ambiente fechado

promoveu a diminuição do tamanho do tumor de melanoma murinho (B16-F10) em 40% após 17 dias de tratamento (KUSUHARA *et al.*, 2012; KUSUHARA *et al.*, 2019).

No experimento de Chen *et al.* (2015), o α -pineno (dose de 2,67 mL/kg) inibiu 69,1% do tumor induzido com células de linhagem BEL-7402, também num tratamento de 14 dias. O 5-FU (dose de 0,67 mL/kg) inibiu 56,9%.

Zhao *et al.* (2018) demonstraram que o α -pineno é eficaz de inibir o crescimento de xenoenxertos de câncer de próstata humano em camundongos na dose de 200 mg/kg num tratamento que durou quatro semanas (duas vezes por semana). Este efeito foi associado à indução de apoptose e à inibição da proliferação celular.

Ainda, Jo *et al.* (2021) observaram que o α -pineno, na dose de 40 mg/kg foi capaz de inibir em 42,8% o tumor de cólon (CT-26), num tratamento de 16 dias. Os dados sugerem que α -pineno aumenta a atividade anticancerígena das células de defesa do sistema imune Natural Killer (NK) através da via ERK/AKT.

O α -pineno também conseguiu inibir o crescimento do carcinoma cervical (HeLa) na dose de 20 mg/kg, num tratamento de 14 dias (HUANG *et al.*, 2022).

Desta maneira, a partir das informações da literatura supracitadas e comparando com os resultados aqui apresentados, é possível sugerir que o motivo do α -pineno não apresentar atividade antitumoral no presente estudo pode estar relacionado com o curto período de tratamento (sete dias), menor que nos trabalhos mencionados acima.

Em relação à atividade antitumoral do 3-careno, esta não foi identificada na literatura em experimentos *in vivo*, logo este trabalho é pioneiro tanto na avaliação do 3-careno quanto do OEST, *in vivo*.

Dentro do exposto, provavelmente, a melhor atividade antitumoral e citotóxica apresentada do OEST50 e OEST100 deve estar relacionada à ação sinérgica de seus constituintes químicos. De fato, Hamdan, Al-Gendy e El-Shazly (2016) demonstraram que mirceno, limoneno, α -felandreno, compostos presentes no OEST, foram eficazes contra as linhas celulares cancerígenas de carcinoma de cólon (HCT-116), de carcinoma laríngeo (HepG2) e de câncer de mama (MCF-7). Ainda, Hsieh *et al.* (2014) demonstraram a indução de necrose em células de tumor de fígado humano (HepJ5) promovida pelo α -felandreno. A eficácia colaborativa dos constituintes dos óleos

essenciais demonstra como geralmente esses óleos funcionam. O sinergismo parece ser uma boa explicação de como os OE geralmente funcionam. Isto é bem evidente na fala de Bhalla, Gupta e Jaitak (2013):

“É provável que a atividade dos principais componentes dos óleos essenciais seja modulada por outras moléculas menores. No entanto, para fins biológicos, é mais importante estudar um óleo essencial inteiro do que alguns de seus componentes, porque a teoria do sinergismo parece ser mais significativa.” (BHALLA; GUPTA; JAITAK, 2013, pág. 3694).

Como foi visto anteriormente, quase todos os compostos isolados presentes no OEST, apresentam atividade citotóxica *in vitro*. Desta maneira, pode-se concluir que a atividade antitumoral do OEST decorre do efeito sinérgico entre seus constituintes.

5.4 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS TOXICOLÓGICOS

5.4.1 Determinação da massa corporal

O ensaio revelou que nenhum dos grupos testados apresentou alteração na massa corporal em relação ao grupo CTRL ($p < 0,05$), exceto o grupo 5-FU que perdeu peso drasticamente ($p < 0,0001$) (Figura 10).

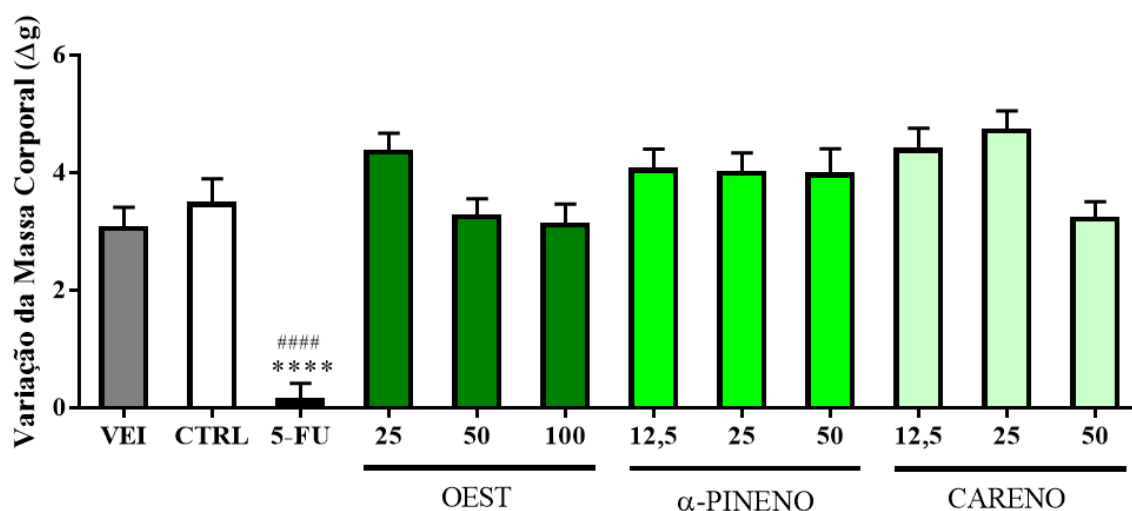


Figura 10: Média da variação da massa (g) corporal dos animais em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. VEI e CTRL foram tratados com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, $n = 10$. **** $p < 0,0001$ quando comparado ao CTRL. ##### $p < 0,0001$ quando comparado ao VEI.

A perda da massa corporal dos animais tratados com 5-FU já é bem documentada nos artigos (AMARAL *et al.*, 2015; BRITTO *et al.*, 2012; FERRAZ *et al.*, 2013A; FERRAZ *et al.*, 2013B; FONTES *et al.*, 2013; MEIRELES *et al.*, 2016; XAVIER *et al.*, 2015). A mucosite, a diarreia, a náusea, o vômito e a anorexia são uns dos efeitos colaterais mais comuns do 5-FU (BRUTCHER *et al.*, 2018). Isto implica perda da massa corporal dos pacientes tratados com este quimioterápico, além de deixá-los desidratados, debilitados e com muitas dores. Tanto o OEST quanto o 3-careno, além de terem apresentado atividade antitumoral, demonstraram ser protetores contra a perda da massa corporal. Isto ajuda na manutenção da qualidade de vida dos pacientes e implica menos complicações no tratamento.

Diferente dos resultados deste trabalho para o óleo essencial da *S. terebentifolia*, alguns OE podem apresentar a perda de peso como efeito colateral. Meireles *et al.* (2016) documentaram que camundongos tratados com OE de *Croton polyandrus*, nas doses de 100 e 150 mg/kg, apresentaram uma redução de peso. O mesmo foi observado para o óleo de folhas de *Lippia microphylla*, na dose de 100 mg/kg (XAVIER *et al.*, 2015).

5.4.2 Avaliação da massa dos órgãos

O OEST100, CAR50 e 5-FU apresentaram uma diminuição na massa do fígado, quando comparados ao grupo CTRL (Figura 11). Entretanto, apenas os grupos CAR50 e 5-FU reduziram o tamanho do fígado em relação ao VEI. Portanto, vale atentar-se para a possível hepatotoxicidade nas maiores doses do OEST e 3-careno que deverá ser investigada nas análises histológicas e bioquímicas (AST e ALT).

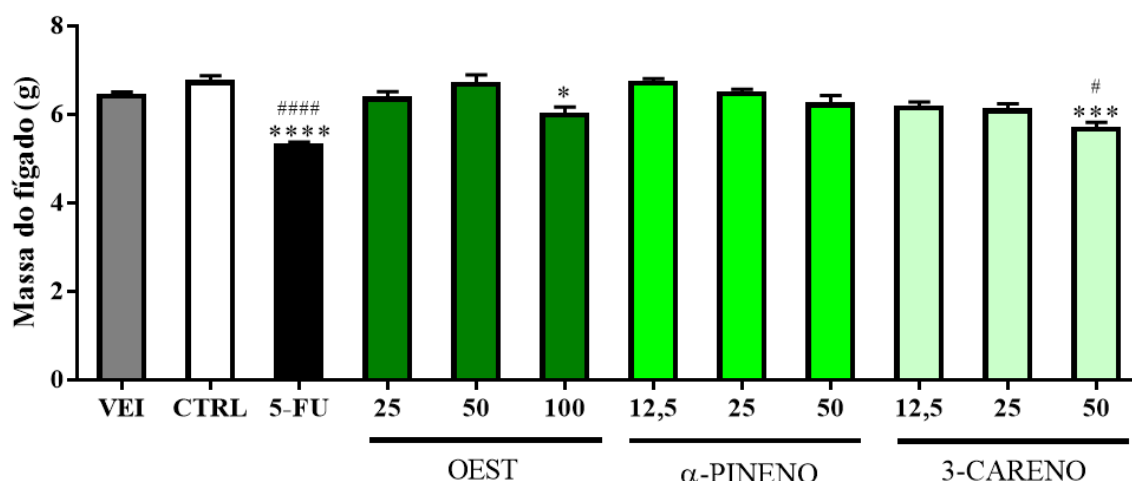


Figura 11: Média da massa (g) do fígado por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. VEI e CTRL foram tratados com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, $n=10$. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$; quando comparados ao CTRL. # $p < 0,05$ e #### $p < 0,0001$; quando comparados ao VEI.

A diminuição no fígado, induzida pelo 5-FU, já foi relatada em experimento com camundongos (BRITTO *et al.*, 2012). O fígado é uma dos maiores órgãos do corpo humano e tem como principais funções a metabolização, desintoxicação e inativação de compostos endógenos ou exógenos (BORON; BOULPAEP, 2015).

O 5-FU é extensivamente metabolizado no fígado com rápida eliminação e meia-vida curta, cerca de 10 minutos (GOIRAND *et al.*, 2018). A hepatotoxicidade, embora rara, é associada à terapia com o 5-FU. A lesão ocorrida no fígado pode ser verificada a partir de marcadores como AST e ALT (ALESSANDRINO *et al.*, 2019). Quando os danos ao fígado tornam-se severos, as consequências clínicas da cirrose podem significar um risco de vida (BORON; BOULPAEP, 2015).

Diferentemente dos resultados encontrados neste trabalho, o óleo dos frutos de *Xylopia langsdorffiana*, na dose de 50 mg/kg levou a um aumento no fígado de roedores (MOURA *et al.*, 2016).

A pesagem do baço (Figura 12) revelou que o grupo CAR50 e 5-FU apresentaram uma diminuição aparente na massa deste órgão, quando comparado ao CTRL; entretanto, quando comparados ao VEI, não apresentam nenhuma alteração na massa. Interessantemente, todos os grupos testados, com exceção apenas do CAR50,

apresentaram um amplo aumento no baço, quando comparado ao VEI. Ainda o grupo OEST100 apresentou a massa intermediária entre os grupos VEI e CTRL.

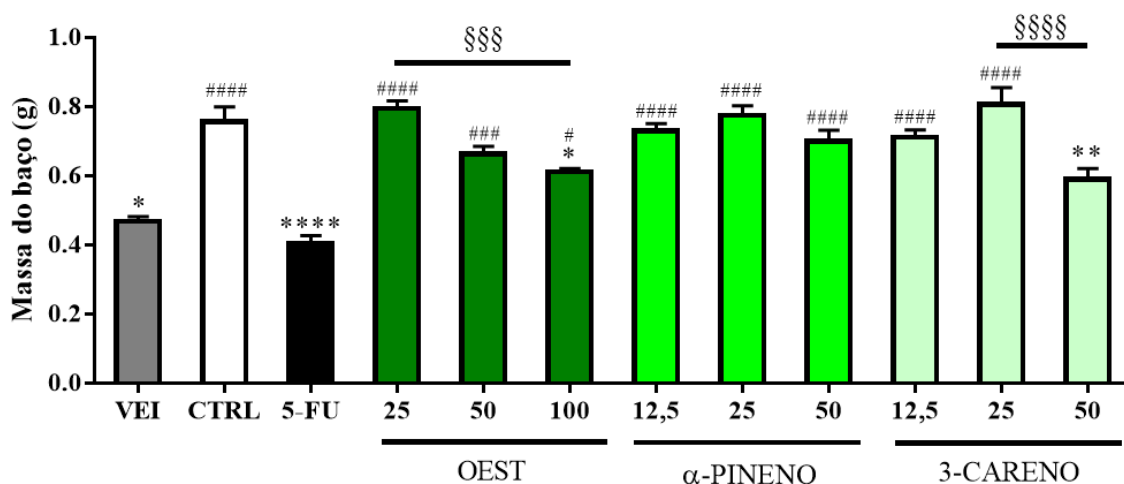


Figura 12: Média da massa (g) do baço por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. VEI e CTRL foram tratados com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, $n = 10$. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,0001$; quando comparados ao CTRL. # $p < 0,05$; ### $p < 0,001$ e #### $p < 0,0001$; quando comparados ao VEI.

O baço é um grande reservatório de eritrócitos e leucócitos, tendo papel importante no sistema de defesa do corpo. Ele também desempenha o papel de limpeza, destruindo eritrócitos e plaquetas antigas. Quando superestimulado ele, aumenta de tamanho, através do aumento do fluxo sanguíneo, isto faz com que suas funções sejam feitas com mais avidez (GUYTON; HALL, 2011).

A esplenomegalia (aumento do baço) pode estar relacionada à resposta do organismo ao tumor. De fato, foi observado que o CTRL também apresentou um aumento na massa do baço em relação ao VEI. O baço pode estar aumentando a quantidade de leucócitos para que este venha a combater o tumor. Para isto, a análise do parâmetro hematológico pode dar pistas de como está o balanceamento entre a quantidade e os tipos de leucócitos que foram produzidos. Foi observado que as maiores doses de OEST e 3-careno, diminuíram o tamanho do baço, quando comparados com as doses de seus respectivos grupos (OEST100 quando comparado com OEST25; e CAR50 quando comparado com CAR25).

Na literatura, o aumento do baço também foi visto em alguns OE. Bezerra *et al.* (2009) documentaram que o óleo de folhas de *Croton regelianus*, nas doses de 50 e 100 mg/kg, apresentou este efeito colateral. Ainda, o mesmo foi observado no óleo de frutos de *Xylopia langsdorffiana*, na dose de 50 mg/kg (MOURA *et al.*, 2016).

Semelhantemente aos achados deste trabalho, a diminuição do baço foi amplamente observada em camundongos tratados com 5-FU quando comparado com o grupo CTRL (AMARAL *et al.*, 2015; BEZERRA *et al.*, 2009; BRITTO *et al.*, 2012; FERRAZ *et al.*, 2013A; FERRAZ *et al.*, 2013B; FONTES *et al.*, 2013). Logo, a diminuição da função do baço pode levar a uma alteração hematológica e imunológica. Neste contexto, os óleos testados aparentam manter ou aumentar a função esplênica, o que seria positivo para o combate ao câncer na medida em que contribui para as defesas do corpo.

Nenhum grupo avaliado apresentou variação na massa do coração dos animais, quando comparados ao grupo CTRL (Figura 13), mas o grupo OEST100 apresentou uma diminuição na massa do coração quando comparado ao grupo VEI. Desta maneira, a avaliação histopatológica pode esclarecer se houve possíveis danos no coração no grupo OEST100.

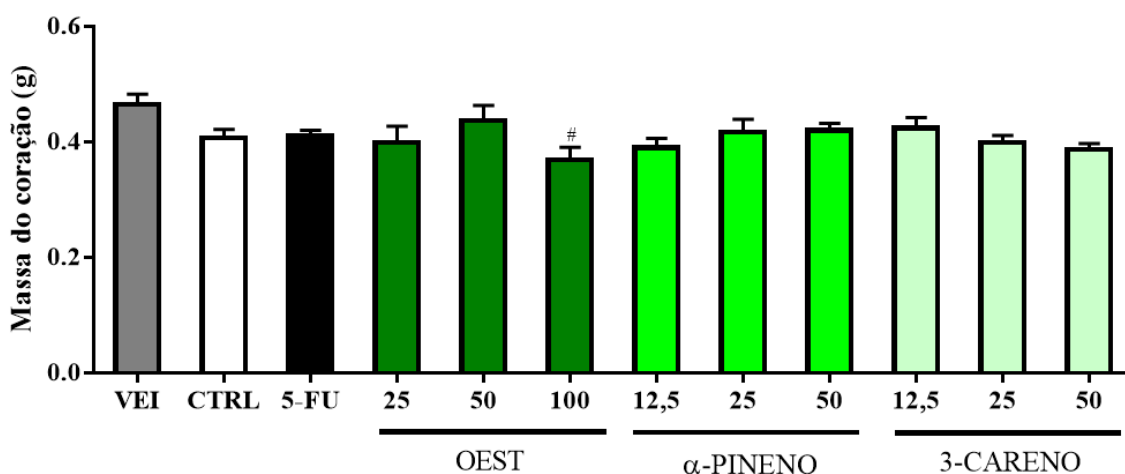


Figura 13: Média da massa (g) do coração por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. VEI e CTRL foram tratados com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, n = 10. [#]p < 0,05 quando comparado ao VEI.

Os grupos testados não apresentaram variação na massa dos rins (Figura 14), cérebro (Figura 15), estômago (Figura 16) e pulmões (Figura 17).

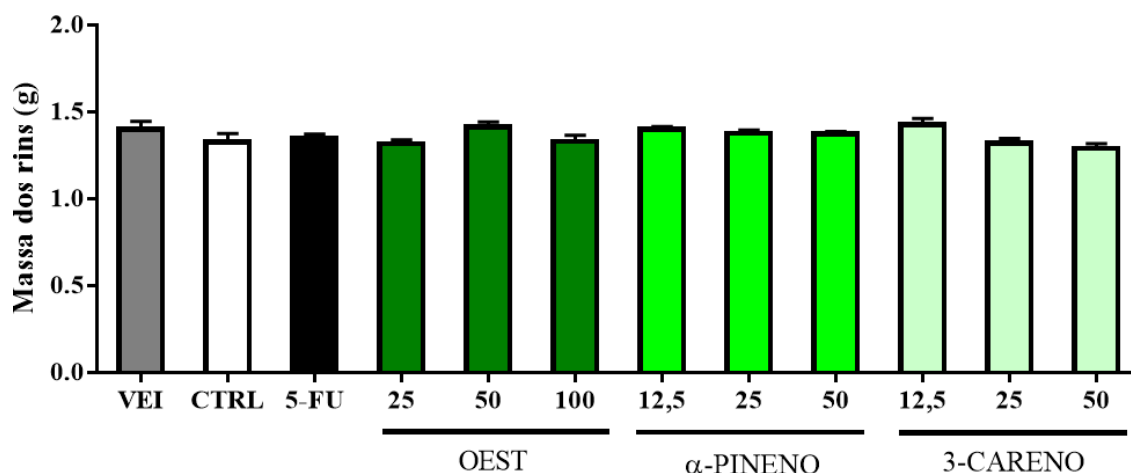


Figura 14: Média da massa (g) dos rins por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. VEI e CTRL foram tratados com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, n= 10.

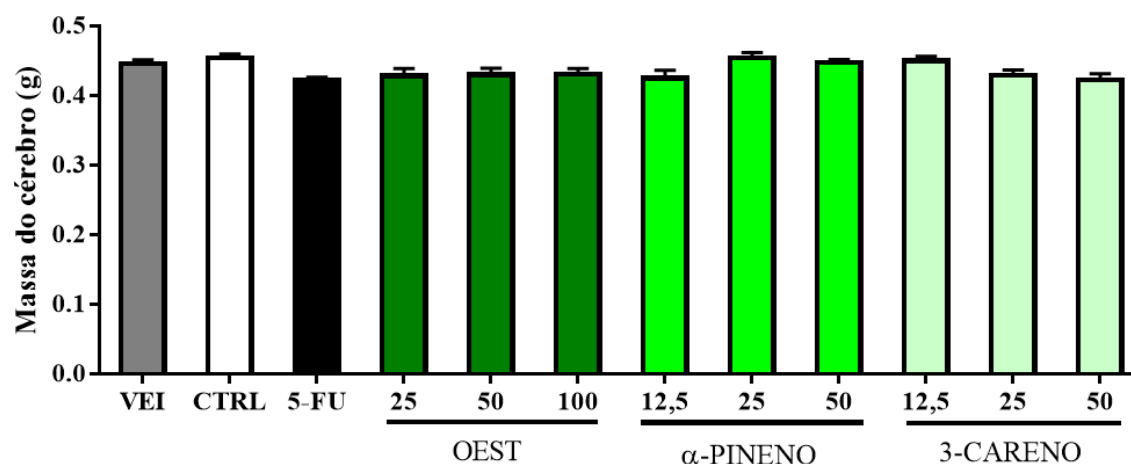


Figura 15: Média da massa (g) do cérebro por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. VEI e CTRL foram tratados com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, n= 10.

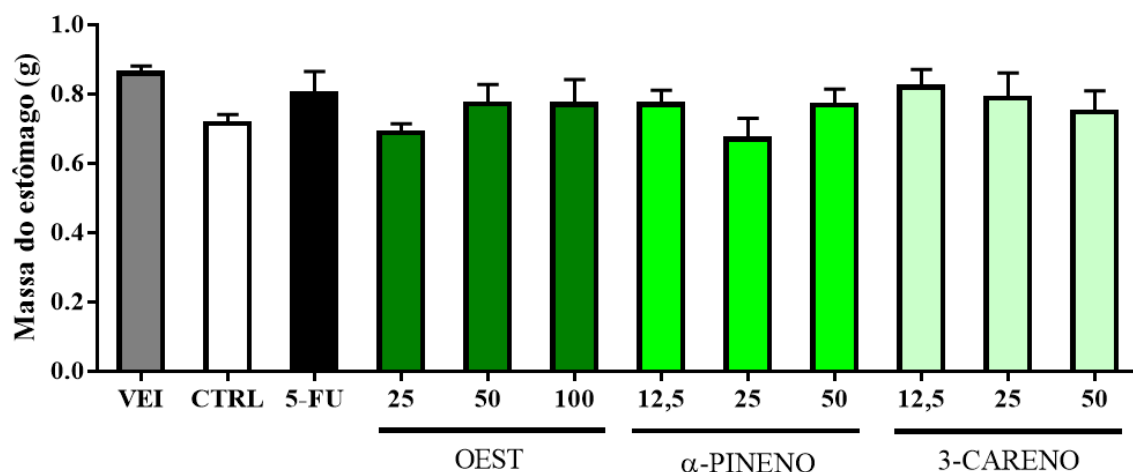


Figura 16: Média da massa (g) do estômago por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. VEI e CTRL foram tratados com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, n= 10.

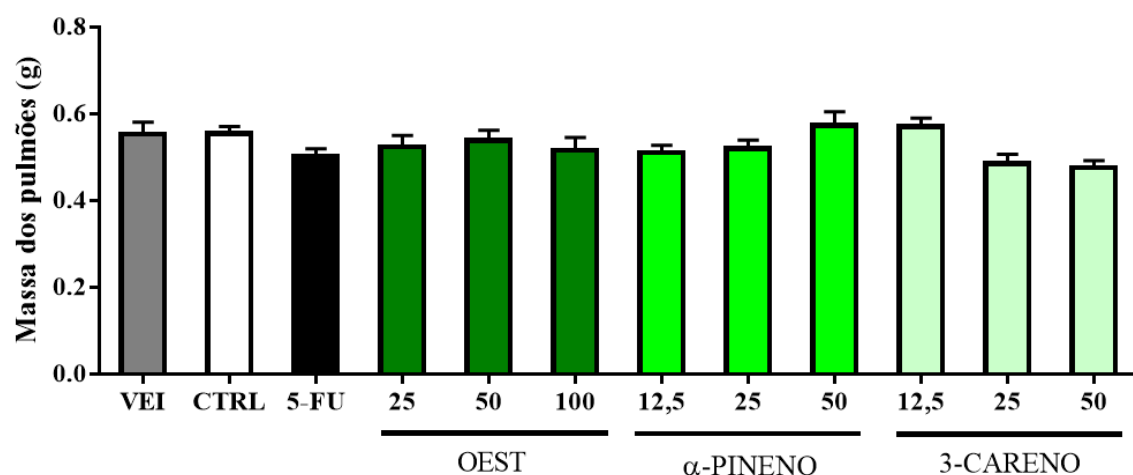


Figura 17: Média da massa (g) dos pulmões por 100 (g) da massa corporal dos animais, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. VEI e CTRL foram tratados com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, n= 10.

5.4.3 Avaliação dos parâmetros hematológicos

Os parâmetros leucocitários analisados: leucócitos totais e contagem diferencial de leucócitos (Tabela 5).

Os grupos PIN12, PIN25 e PIN50 apresentaram um aumento no número de leucócitos totais, quando comparados com os grupos VEI e CTRL (Tabela 5). O grupo CAR50 também apresentou um aumento no número de leucócitos totais e os grupos tratados com OEST não apresentaram variação no total de leucócitos.

Este efeito também foi observado por Ferraz *et al.* (2013B), com o óleo de folhas de *Xylopia frutescens*, na dose de 100 mg/kg. De maneira contrária, o óleo de folhas da *Mentha x villosa*, nas doses 50 e 100 mg/kg, exibiu uma diminuição do número de leucócitos totais (AMARAL *et al.*, 2015).

O grupo 5-FU apresentou uma redução significativa do número de leucócitos totais, quando comparados com os grupos VEI e CTRL. Este efeito é observado vastamente pela literatura (AMARAL *et al.*, 2015; BRITTO *et al.*, 2012; FERRAZ *et al.*, 2013A; FERRAZ *et al.*, 2013B; FONTES *et al.*, 2013; MOURA *et al.*, 2016; XAVIER *et al.*, 2015). Os leucócitos são células sanguíneas responsáveis pela defesa do organismo contra infecções e inflamações graves, são formados na medula óssea e em tecidos linfáticos. Eles circulam pelo sangue e são transportados para os tecidos onde irão atuar (GUYTON; HALL, 2011).

Desta forma, a diminuição dos leucócitos deixa o paciente susceptível a infecções e, assim, dificulta o tratamento contra o câncer. O OEST não apresentou este efeito colateral comumente apresentado pelos quimioterápicos; ao contrário, o α -pineno e o 3-careno (na maior dose) aumentaram a quantidade de leucócitos, induzindo assim uma melhor resposta do sistema imunológico.

Quanto à contagem diferencial dos leucócitos, os resultados não mostraram diferença entre os grupos (Tabela 5). Foi possível observar que os grupos tratados com OEST, α -pineno e 3-careno tiveram uma tendência de aumentar os neutrófilos e diminuir os linfócitos. Os neutrófilos são células maduras do sistema de defesa e atuam promovendo a fagocitose, em locais de inflamação; já os linfócitos são responsáveis pela imunidade adquirida (GUYTON; HALL, 2011). Desta maneira, os óleos testados parecem priorizar o combate à infecção, mesmo sem um prévio reconhecimento do patógeno. A queda no número de linfócitos não é exclusiva do OEST; a literatura já demonstrou este feito causado pelo OE de folhas do *Croton polyandrus*, na dose de 150 mg/kg (MEIRELES *et al.*, 2016). Ainda, foi demonstrado por Moura *et al.* (2016) que

os neutrófilos aumentaram em animais tratados com a dose de 100 mg/kg do óleo de frutos de *Xylopia langsdorffiana*.

Já no grupo tratado com 5-FU foi observada a tendência de diminuir os neutrófilos e aumentar os linfócitos. Esta tendência é esperada no tratamento com antineoplásicos (XAVIER *et al.*, 2015), isto porque estes medicamentos acabam destruindo as células de defesa, principalmente os neutrófilos. O aumento da contagem relativa de linfócitos que é causado pelo 5-FU é expressivo em diversos trabalhos (AMARAL *et al.*, 2015; BRITTO *et al.*, 2012; MOURA *et al.*, 2016; XAVIER *et al.*, 2015), isto se deve mais à ausência de neutrófilos do que ao aumento absoluto do número de linfócitos. Além disto, além destes efeitos colaterais, Amaral *et al.* (2015), Britto *et al.* (2012) e Moura *et al.* (2016) observaram uma diminuição do número de neutrófilos no grupo tratado com 5-FU.

Tabela 5: Efeito do óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), do α -pineno e do 3-careno sobre parâmetros leucocitários do sangue periférico de camundongos inoculados com tumor Sarcoma 180 (S180).

Tratamento	Dose (mg/kg/dia)	Leucócitos totais (10 ³ cél/ μ L)	Contagem diferencial de leucócitos (%)			
			Neutrófilos	Eosinófilos	Linfócitos	Monócitos
VEI	DMSO 2%	5,0 $\pm$ 0,2	32,0 $\pm$ 2,1	0,3 $\pm$ 0,2	62,7 $\pm$ 2,4	5,0 $\pm$ 1,0
CTRL	DMSO 2%	4,9 $\pm$ 0,4	47,7 $\pm$ 3,3	0,1 $\pm$ 0,1	47,4 $\pm$ 3,6	4,8 $\pm$ 1,0
5-FU	25	2,3 $\pm$ 0,2 ^{*#}	23,0 $\pm$ 2,5	1,2 $\pm$ 0,4	72,6 $\pm$ 2,2	3,2 $\pm$ 0,6
OEST	25	6,4 $\pm$ 0,3	55,1 $\pm$ 4,0	0,4 $\pm$ 0,3	41,8 $\pm$ 3,7	2,7 $\pm$ 0,7
OEST	50	5,1 $\pm$ 0,4	43,2 $\pm$ 4,3	0,1 $\pm$ 0,1	52,2 $\pm$ 4,5	4,5 $\pm$ 1,1
OEST	100	6,0 $\pm$ 0,3	42,2 $\pm$ 6,9	0,2 $\pm$ 0,1	53,6 $\pm$ 7,3	4,0 $\pm$ 0,7
PINENO	12,5	7,0 $\pm$ 0,5 ^{*#}	41,3 $\pm$ 5,6	0,0 $\pm$ 0,0	54,2 $\pm$ 5,8	4,5 $\pm$ 0,5
PINENO	25	7,7 $\pm$ 0,4 ^{*#}	39,1 $\pm$ 8,5	0,0 $\pm$ 0,0	58,2 $\pm$ 8,6	2,7 $\pm$ 0,4
PINENO	50	7,6 $\pm$ 0,4 ^{*#}	42,8 $\pm$ 4,9	1,0 $\pm$ 0,4	51,3 $\pm$ 4,7	4,9 $\pm$ 0,9
CARENO	12,5	6,3 $\pm$ 0,2	42,3 $\pm$ 6,7	0,7 $\pm$ 0,3	52,4 $\pm$ 6,1	4,6 $\pm$ 0,5
CARENO	25	6,0 $\pm$ 0,2	40,2 $\pm$ 7,3	0,6 $\pm$ 0,3	54,5 $\pm$ 6,9	4,7 $\pm$ 0,6
CARENO	50	6,7 $\pm$ 0,3 ^{*#}	37,8 $\pm$ 7,1	0,9 $\pm$ 0,3	57,7 $\pm$ 7,3	3,6 $\pm$ 0,7

VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. PINENO: α -pineno. CARENO: 3-careno. 5-FU: 5-Fluorouracil. As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, n= 10. *p < 0,05 quando comparado ao CTRL. #p < 0,05 quando comparados ao VEI.

A respeito dos parâmetros eritrocitários, não existiu diferença entre os grupos quanto aos parâmetros de hemoglobinas (HB), eritrócito (HEM), hematócrito (HT), volume corpuscular médio (VCM), média corpuscular da hemoglobina (HCM) e concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM).

Os grupos OEST25, OEST50, PIN25, PIN50 e CAR50 apresentaram um aumento na concentração de plaquetas quando comparados ao grupo VEI (Tabela 6). Entretanto, nenhum destes apresentou uma diferença estatística em relação ao CTRL. O tumor, na medida em que cresce, causa dano muscular e, conseqüentemente, gera sinalização para contenção destes danos; o organismo, por sua vez, pode recrutar plaquetas para minimizar hemorragias causadas por estes danos, elevando sutilmente o nível de plaquetas no sangue. Neste sentido, o efeito dos óleos pode estimular o aumento das plaquetas, as quais desempenham um papel importante já que segundo Guyton e Hall, (2011) elas são responsáveis pela coagulação sanguínea. Os óleos testados induziram este aumento que, permanecendo levemente, pode não conferir um risco à integridade do paciente. Por outro lado, o aumento exarcebado de plaquetas pode levar a princípios de trombose.

Diferente dos outros grupos, o 5-FU exibiu uma trombocitopenia (baixo nível de plaquetas) drástica em relação aos grupos AS e CTRL. A diminuição de plaquetas pode ser um grande perigo para o tratamento, pois o indivíduo fica suscetível à hemorragia. A trombocitopenia é um efeito colateral comum do 5-FU (BRUTCHER *et al.*, 2018).

Algumas alterações nos parâmetros eritrocitários também foram elucidadas em pesquisas feitas com OE de plantas. Os óleos do *Croton polyandrus* (150 mg/kg) e da *Xylopia langsdorffiana* (50 mg/kg) aumentaram o valor de VCM (MEIRELES *et al.*, 2016; MOURA *et al.*, 2016). Ainda, o óleo de *Lippia microphylla*, na dose de 100 mg/kg, aumentou o CHCM (XAVIER *et al.*, 2015). Desta maneira, fica evidente que o OEST, o α -pineno e o 3-careno não apresentaram alterações relevantes nos parâmetros eritrocitários.

Tabela 6: Efeito do óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), do α -pineno e do 3-careno sobre parâmetros eritrocitários do sangue periférico de camundongos inoculados com tumor Sarcoma 180 (S180).

Tratamento	Dose (mg/kg/dia)	HB (g/dL)	HEM (10 ⁶ U/L)	HT (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	PLT (10 ³ dL)
VEI	DMSO 2%	13,6 ± 0,2	7,3 ± 0,2	42,2 ± 0,6	58,8 ± 0,5	19,4 ± 0,2	32,1 ± 0,3	764,8 ± 37,9
CTRL	DMSO 2%	12,3 ± 0,4	7,0 ± 0,3	41,3 ± 1,4	58,5 ± 0,9	19,0 ± 0,3	31,5 ± 0,6	952,4 ± 67,2
5-FU	25	12,9 ± 0,5	6,3 ± 0,3	38,0 ± 1,7	61,0 ± 0,7	18,9 ± 0,2	30,3 ± 0,4	546,6 ± 35,4*#
OEST	25	12,8 ± 0,4	6,7 ± 0,3	39,7 ± 1,0	59,3 ± 0,6	19,4 ± 0,2	30,9 ± 0,2	1114,4 ± 70,8#
OEST	50	13,0 ± 0,3	6,9 ± 0,3	41,0 ± 0,7	56,2 ± 0,8	18,4 ± 0,1	32,4 ± 0,4	1030,8 ± 52,5#
OEST	100	13,1 ± 0,3	7,1 ± 0,3	41,6 ± 1,1	58,0 ± 0,8	18,4 ± 0,3	32,1 ± 0,2	931,5 ± 21,1
PINENO	12,5	13,6 ± 0,3	6,8 ± 0,1	38,8 ± 1,2	58,4 ± 0,4	18,9 ± 0,2	32,3 ± 0,4	916,7 ± 29,3
PINENO	25	12,6 ± 0,3	6,5 ± 0,1	40,4 ± 0,5	61,6 ± 0,6	19,1 ± 0,2	30,8 ± 0,6	1049,3 ± 22,2#
PINENO	50	12,6 ± 0,2	6,7 ± 0,1	40,5 ± 0,8	61,5 ± 0,6	19,0 ± 0,2	31,1 ± 0,5	1007,0 ± 17,3#
CARENO	12,5	12,9 ± 0,3	6,5 ± 0,1	39,9 ± 0,8	61,0 ± 0,5	19,4 ± 0,2	31,0 ± 0,4	967,6 ± 25,8
CARENO	25	12,4 ± 0,3	6,4 ± 0,1	40,2 ± 0,9	61,2 ± 0,5	19,0 ± 0,1	31,2 ± 0,4	931,1 ± 36,8
CARENO	50	13,4 ± 0,4	6,8 ± 0,3	42,3 ± 1,2	59,9 ± 0,5	19,1 ± 0,2	31,8 ± 0,2	1003,7 ± 42,0#

VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. PINENO: α -pineno. CARENO: 3-careno. 5-FU: 5-Fluorouracil. HB: hemoglobinas. HEM: eritrócito. HT: hematócrito. VCM: Volume Corpuscular Médio. HCM: Média Corpuscular da Hemoglobina. CHCM: Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média. PLT: plaquetas As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, n= 10. *p < 0,05 quando comparado ao CTRL. #p < 0,05 quando comparados ao VEI.

5.4.4 Avaliação dos parâmetros bioquímicos

Nenhum dos parâmetros bioquímicos avaliados (AST, ALT, ureia e creatinina) apresentou diferenças estatísticas entre os grupos (Figuras 18).

AST e ALT são enzimas encontradas em hepatócitos. Quando há um dano no fígado com perda de função, estas enzimas são encontradas em abundância na corrente sanguínea. Portanto, variações no AST e ALT podem indicar toxicidade hepática.

Quando há a perda de função renal, há o acúmulo de substâncias nitrogenadas como ureia e creatinina e, por conseguinte, o aumento de seus níveis sanguíneos, indicando assim toxicidade renal.

Diferentemente desses resultados, Meireles *et al.* (2016) verificaram o aumento de AST e ALT em animais tratados OE de folhas do *Croton polyandrus*, na dose de 150 mg/kg. Da mesma forma, o OE de *Lippia microphylla*, nas doses de 50 e 100 mg/kg, apresentou um aumento no AST e uma alta de ALT apenas na dose de 100 mg/kg (XAVIER *et al.*, 2015).

Isto posto, perante os resultados e as discussões até o momento, o OEST apresentou atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo*, não apresentou variação na massa corporal, nem variações significativas nas massas dos órgãos; não apresentou ~~uma~~ variação nos leucócitos; não apresentou sérias alterações nos parâmetros leucocitários; e por fim apresentou as funções renal e hepáticas preservadas (AST, ALT, ureia e creatinina).

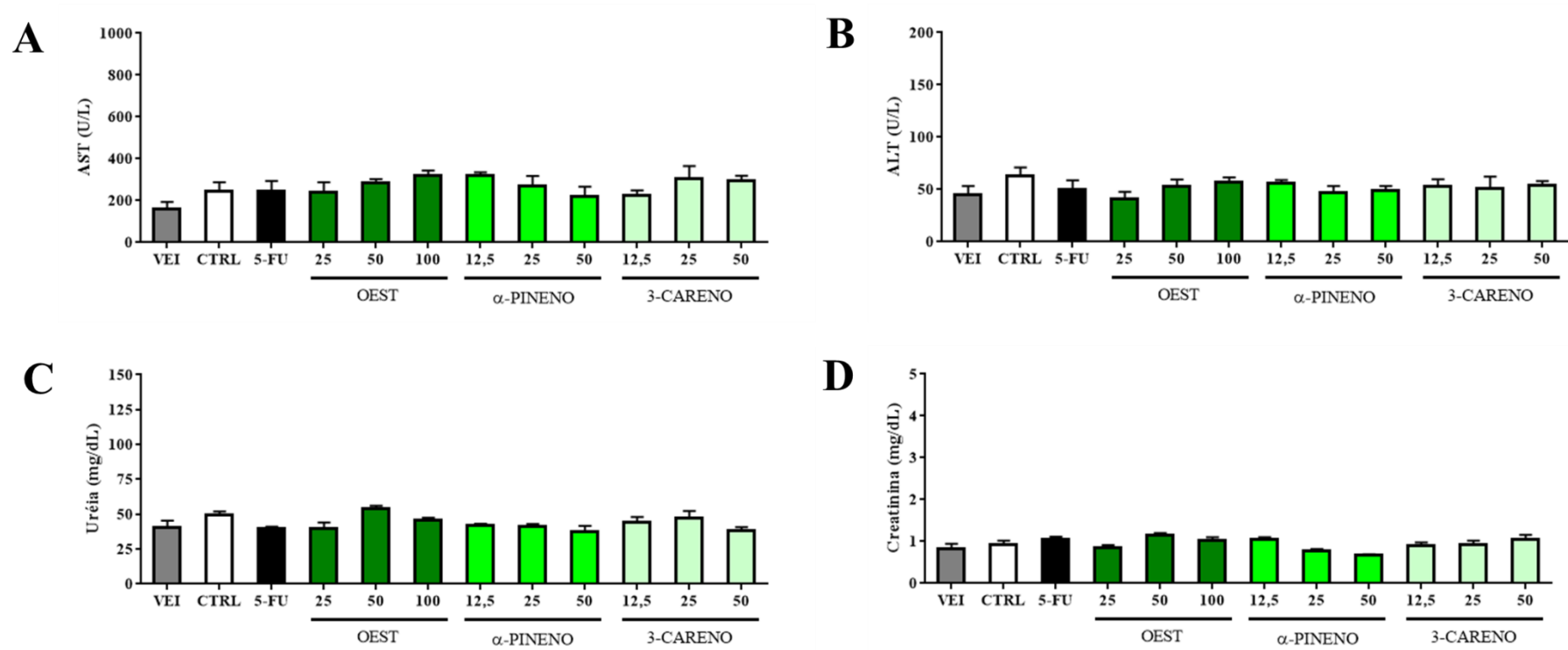


Figura 18: Avaliação dos parâmetros bioquímicos de animais presentes no soro sanguíneo, em modelo de sarcoma 180, tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno (dose em mg/kg/dia, i.p.). Em **(A)** Aspartato aminotransferase - AST, **(B)** Alanina aminotransferase - ALT, **(C)** Ureia e **(D)** Creatinina. VEI: animais sem tumor tratados com veículo. CTRL: controle. AS e CTRL foram tratados com dimetilsulfóxido 2% em salina 0,9%. 5-FU: 5-Fluorouracil (25 mg/kg/dia, i.p.). As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, n= 5.

5.4.5 Avaliação histopatológica

Os tumores presentes nos animais do grupo CTRL, que foram apenas tratados com o veículo (DMSO 2%), exibiram características morfológicas típicas, expressas pela proliferação de células neoplásicas em arranjo bastante compacto e com escasso estroma interveniente, de limites imprecisos e infiltrativos. Os lençóis tumorais se mostravam sólidos, mas exibindo áreas centrais de necrose coagulativa e tanto em forma de trabéculas irregulares e interconectadas, como formando grandes massas necróticas sem morfologia definida, em quantidade variável. Particularmente, na periferia dos tumores, foi observada a angiogênese de capilares; estes, em sua maioria, encontrou-se hiperemiados, além de apresentar áreas focais de fibrose (Figura 19).

Ainda, as células tumorais invadiam, dissociavam e destruíam os lóbulos de tecido adiposo e os feixes de fibras musculares estriadas esqueléticas da hipoderme. A invasão perineural era comumente observada, mas o endoneuro usualmente se mostrava infiltrado pelo parênquima neoplásico. A invasão de vasos linfáticos (embolização tumoral linfática) foi um evento extremamente raro (Figura 20).

Individualmente, as células tumorais exibiam três padrões morfológicos distintos: i) células poligonais de aspecto “rabdoide”, com citoplasma eosinofílico amplo e núcleos pleomórficos e hipercromáticos; ii) células maiores que as anteriores, de aspecto epitelióide, com citoplasma também amplo, mas núcleos volumosos de cromatina clara e nucléolos proeminentes; e iii) células de dimensões variadas, exibindo intensa vacuolização e balonização citoplasmática, e núcleos ora apresentando cromatina densa e escura, ora clara e vesiculosa (Figura 21). A atividade mitótica era intensa, mas as figuras atípicas de mitose eram raras, mas presentes (Figura 22).

Portanto, os tumores removidos dos animais grupo CTRL apresentaram maior perímetro e a menor quantidade de tecido hipodérmico suplementar (tecido adiposo ou muscular) na periferia dos tumores. Esses tumores exibiram as características histológicas que eram compatíveis com a agressividade clínica neoplásica, como intensa infiltração, dissociação e destruição de feixes de fibras musculares estriadas esqueléticas e do tecido adiposo. Além disto esteve presente a invasão perineural e, ainda que bastante rara, embolização tumoral linfática. É importante considerar a intensa atividade mitótica, identificada em todas as fases do ciclo celular (prófase, metáfase, anáfase e telófase), algumas vezes atípicas, embora estas tenham sido incomuns.

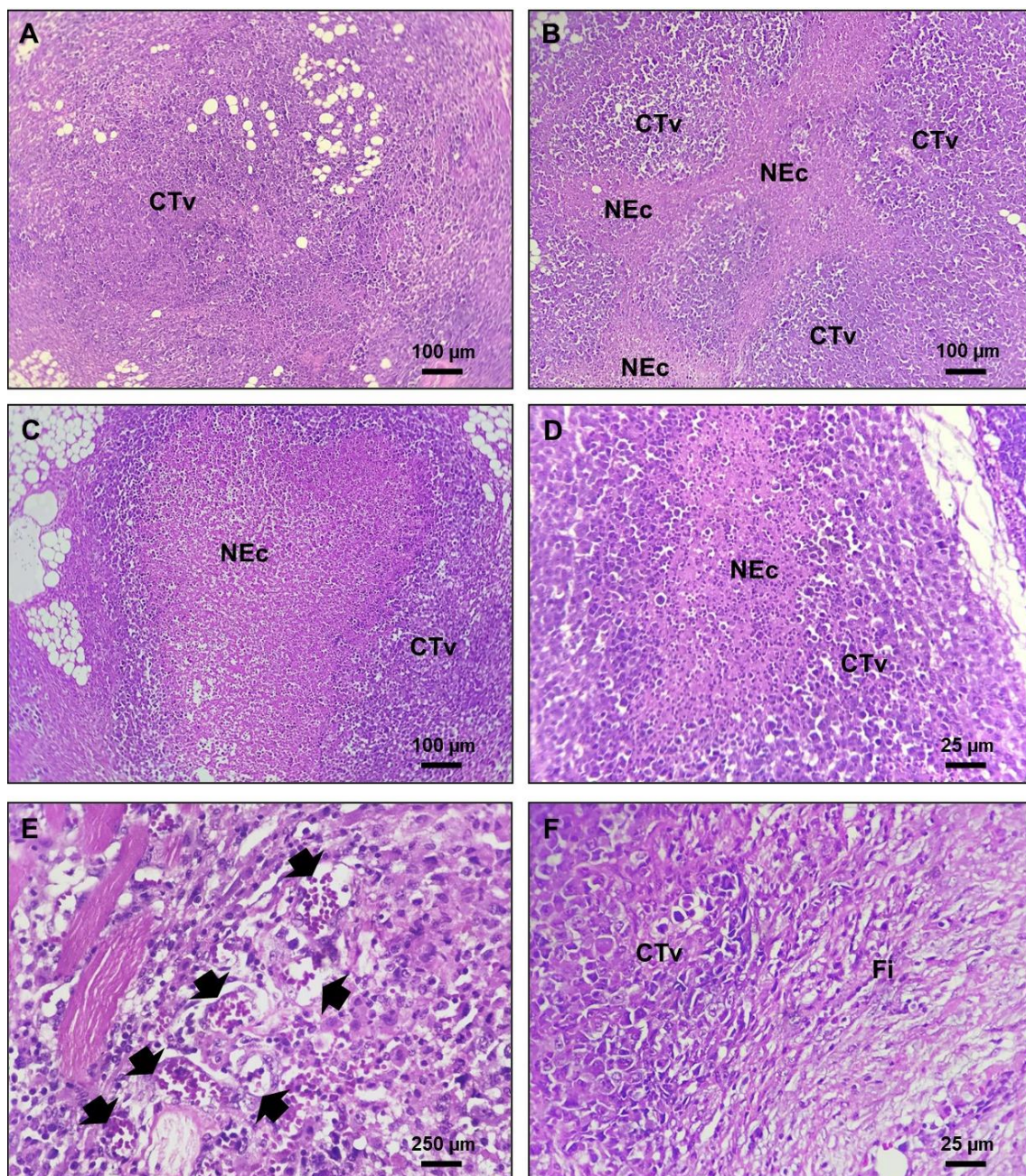


Figura 19: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo controle (CTRL), tratados com veículo (DMSO 2%), coradas em HE, com destaque nos achados de necrose, fibrose e angiogênese, presentes neste grupo. (A) Bloco sólido de células tumorais viáveis (100x). (B) Bloco de células tumorais viáveis exibindo áreas de necrose coagulativa trabeculares (100x) e (C) formando massas extensas sem morfologia definida (100x). (D) Detalhe de área de necrose coagulativa em meio as células tumorais viáveis (400x). (E) Proliferação focal de capilares hiperemiados neoformados (400x) e (F) área periférica de fibrose intersticial (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; Fi – fibrose intersticial focal; setas negras – vasos capilares neoformados e hiperemiados.

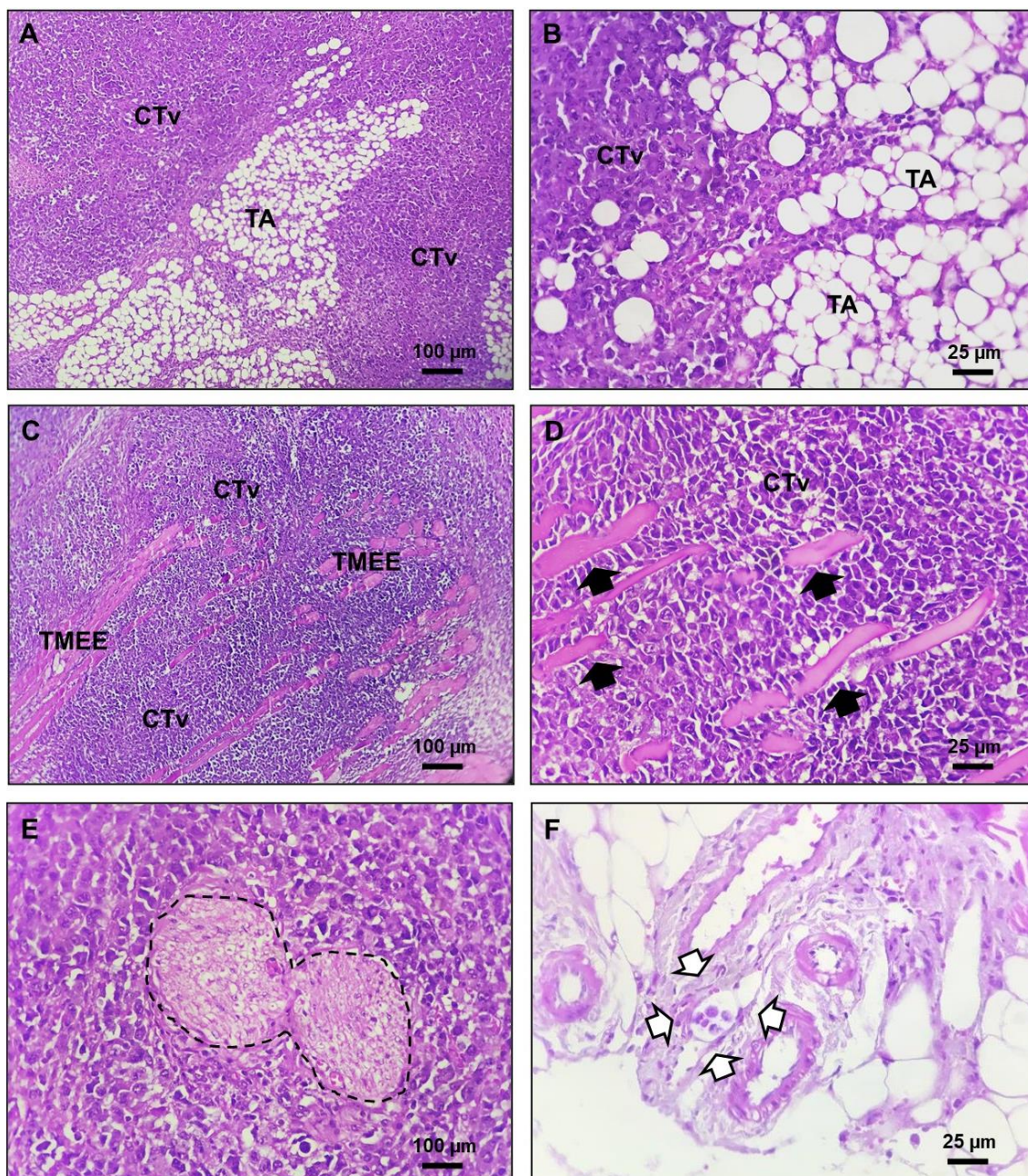


Figura 20: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo controle (CTRL), tratados com veículo (DMSO 2%), coradas em HE, com destaque nos achados de invasão tumoral no tecido adiposo, muscular, vasos linfáticos e fibras nervosas, presentes neste grupo. (A/B) Células tumorais viáveis infiltrando e dissociando lóbulos de tecido adiposo (100x e 400x, respectivamente) e (C/D) o tecido muscular estriado esquelético (100x e 400x, respectivamente). (E) Células tumorais invadindo a bainha perineural de fibras nervosas periféricas (400x). (F) Formação de êmbolos tumorais em vaso linfático (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; TA – tecido adiposo; TMEE – tecido muscular estriado esquelético; setas negras – detalhe das fibras musculares estriadas esqueléticas infiltradas, dissociadas e destruídas pela invasão de células tumorais; Área tracejada – fibras nervosas periféricas completamente circundadas por células tumorais; setas brancas – vaso linfático apresentando êmbolo tumoral.

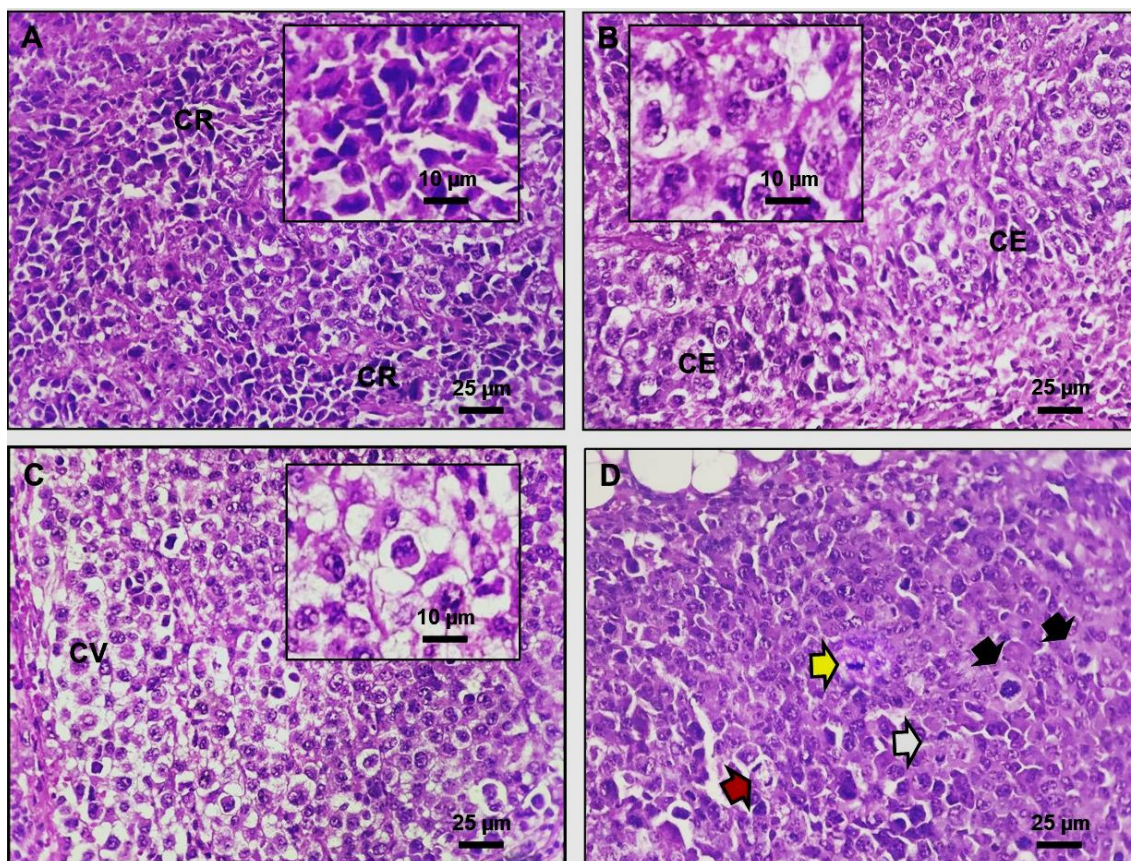


Figura 21: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo controle (CTRL), tratados com veículo (DMSO 2%), coradas em HE, com destaque nas morfologias e fases das células tumorais, presentes neste grupo. Células tumorais atípicas apresentando três padrões morfológicos predominantes: (A) células rabdoídes de formato poligonal, citoplasma eosinofílico e núcleos escuros e pleomórficos (400x); (B) células epitelioides, mais volumosas e com citoplasma abundante e núcleos grandes e claros e nucléolos proeminentes (400x); (C) e células tumorais exibindo intensa vacuolização e balonização citoplasmática, e núcleos ora com cromatina densa e escura ora clara e vesiculosa (400x). (D) Células tumorais exibindo grande quantidade de mitoses (400x). **Legendas:** CR – células rabdoídes; CE – células epitelioides; CV – células com balonização e vacuolização citoplasmática; setas pretas – mitoses na fase de prófase; seta amarela – mitose em fase de metáfase; seta vermelha – mitose em fase de anáfase; seta branca – mitose em fase de telófase; imagens ampliadas nas figuras A, B e C – magnificação de 800x.

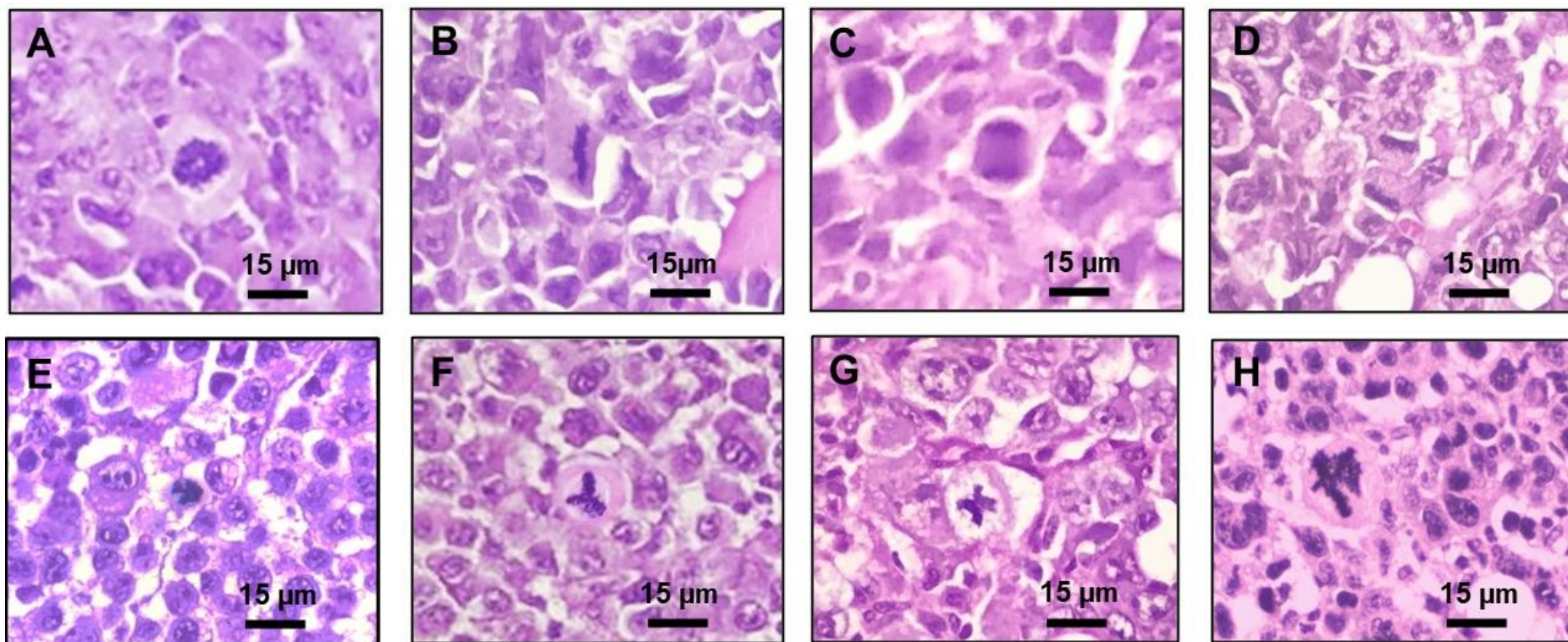


Figura 22: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo controle (CTRL), tratados com veículo (DMSO 2%), coradas em HE, com destaque nas fases de mitose com e sem atipia celular, presentes neste grupo (400x). Figuras típicas de mitose observadas nas diferentes fases do ciclo celular: (A) Prófase; (B) metáfase; (C) anáfase e (D) telófase. Padrões atípicos de figuras mitóticas observadas: (E) Prófase atípica; (F) metáfase tripolar; (G) metáfase tetrapolar; (H) metáfase pentapolar.

Os tumores desenvolvidos no grupo OEST25 apresentaram características histopatológicas indistinguíveis do grupo CTRL (tratado apenas com veículo – DMSO 2%). Assim, as células neoplásicas se arranjaram em blocos sólidos bastante amplos, com extensas áreas centrais de necrose coagulativa, dispostas principalmente como trabéculas interconectadas de espessura variável, mas também como massas globosas de limites irregulares. O componente parenquimatososo exibia nítido e agressivo padrão infiltrativo, invadindo, dissociando e destruindo lóbulos de tecido adiposo e feixes de fibras musculares estriadas esqueléticas. A invasão perineural foi um achado bastante frequente, mas não foi identificada embolização tumoral inequívoca, nem em vasos sanguíneos nem em linfáticos. A atividade mitótica era abundante (Figura 23).

Os grupos OEST50 e OEST100 exibiram notória redução do componente tumoral. Os tumores exibiam bordas mais nítidas e, quando envolvidos por tecido adiposo, apresentavam limites de aspecto “serrilhado”, mas sem emitir septos para o interior dos lóbulos adiposos; quando limitados por feixes musculares, na maior parte das vezes as células tumorais comprimiam e expandiam a musculatura. Foi observada ainda menor atipia citológica, as células exibindo padrão morfológico predominantemente “rabdoide”. Células epitelioides foram mais facilmente identificadas no OEST50 e muito raras em OEST100, enquanto células “claras” vacuolizadas ou balonizadas não foram identificadas nesses dois grupos. A atividade mitótica se mostrou presente, mas pouco expressiva. Figuras de mitose atípicas não foram evidenciadas em nenhum dos dois grupos. Massas centrais de necrose coagulativa ainda foram observadas em ambos os grupos. Áreas de invasão perineural foram identificadas em apenas um caso do grupo OEST50 e não foram observadas em OEST100 (Figuras 24 e 25).

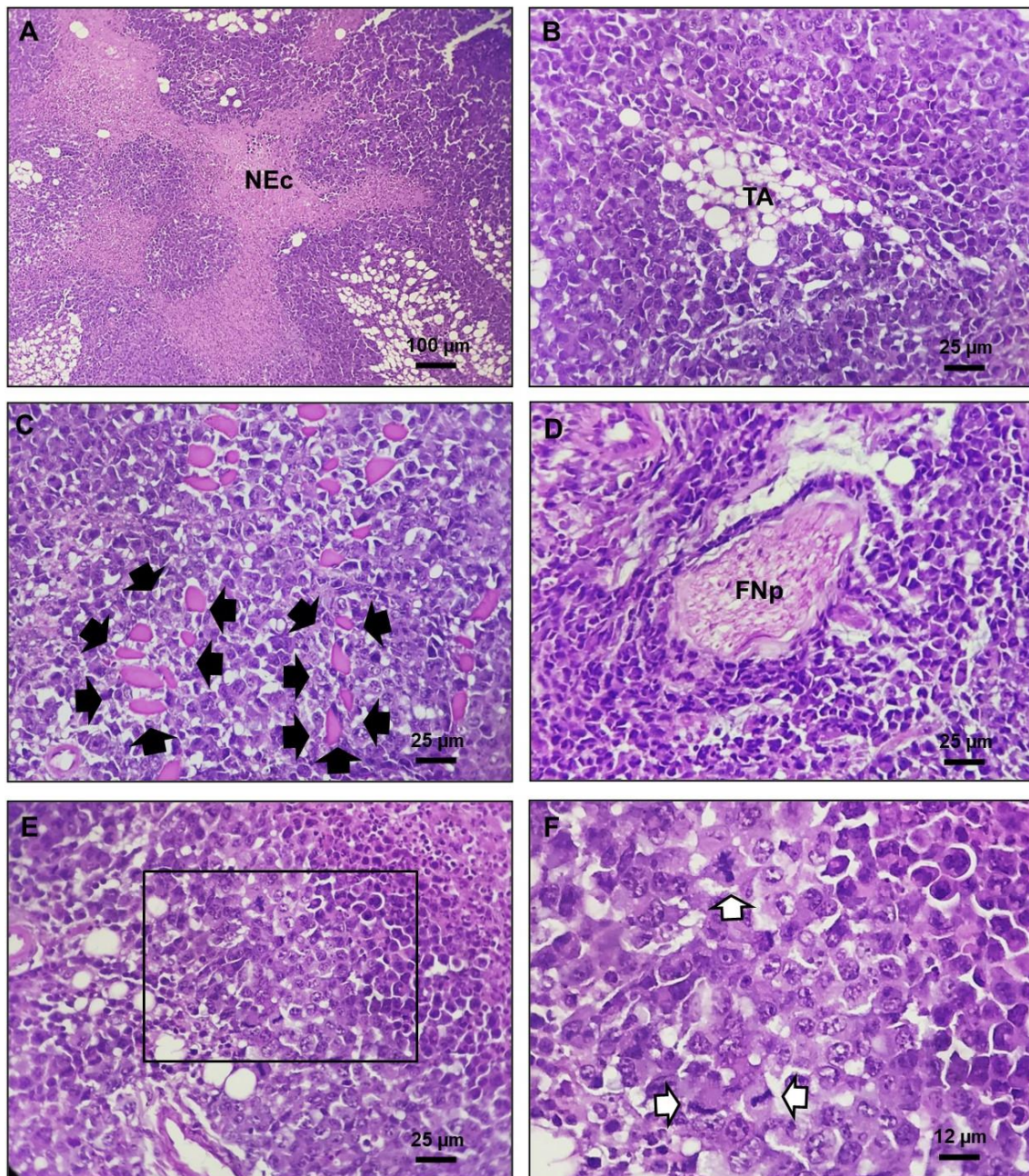


Figura 23: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com óleo essencial de *Schinus terebinthifolia* a 25 mg/kg (OEST25), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. (A) Componente tumoral contendo extensas trabéculas de tecido necrótico (100x). (B) Remanescentes de tecido adiposo e (C) de tecido muscular estriado esquelético infiltrados e destruídos pelas células neoplásicas (400x). (D) Área de invasão neoplásica perineural (400x). (E) Células neoplásicas exibindo intensa atividade mitótica (400x). (F) Detalhe da área demarcada na fotomicrografia anterior destacando as figuras de mitose (800x). **Legendas:** Nec – necrose coagulativa de células tumorais; TA – tecido adiposo remanescente; TMEE – tecido muscular estriado esquelético; FNp – fibra nervosa periférica sofrendo infiltração neoplásica perineural; setas pretas – remanescentes de fibras musculares estriadas esqueléticas; setas brancas – figuras de mitose.

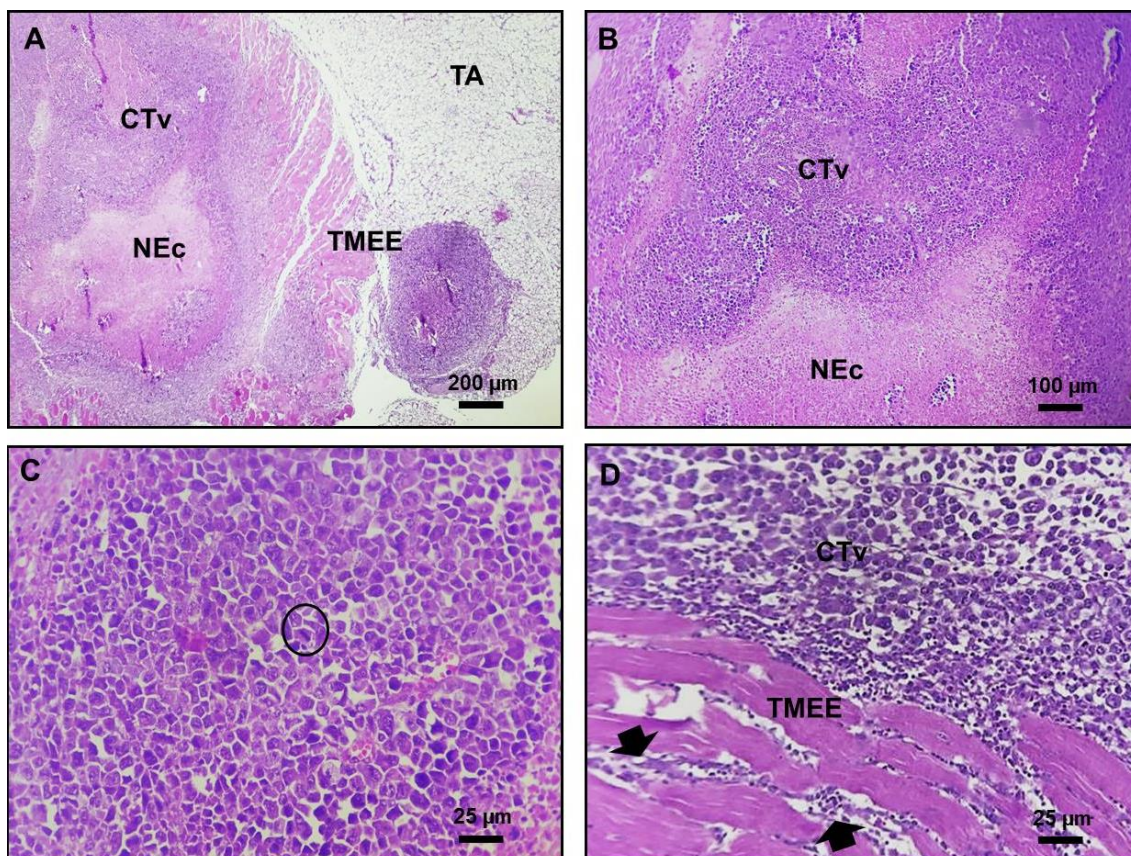


Figura 24: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com óleo essencial de *Schinus terebinthifolia* a 50 mg/kg (OEST50), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. (A) Componente tumoral bem delimitado por feixes de fibras musculares e lóbulos de tecido adiposo maduro (40x). (B) Áreas de necrose em meio às células tumorais viáveis (100x). (C) Detalhe das células tumorais de aspecto morfológico predominantemente rabdoide (400x). (D) Células tumorais viáveis promovendo compressão do tecido muscular estriado esquelético adjacente (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; TA – tecido adiposo remanescente; TMEE – tecido muscular estriado esquelético; círculo – mitose em metáfase; setas pretas – infiltrado inflamatório em meio as fibras musculares estriadas esqueléticas.

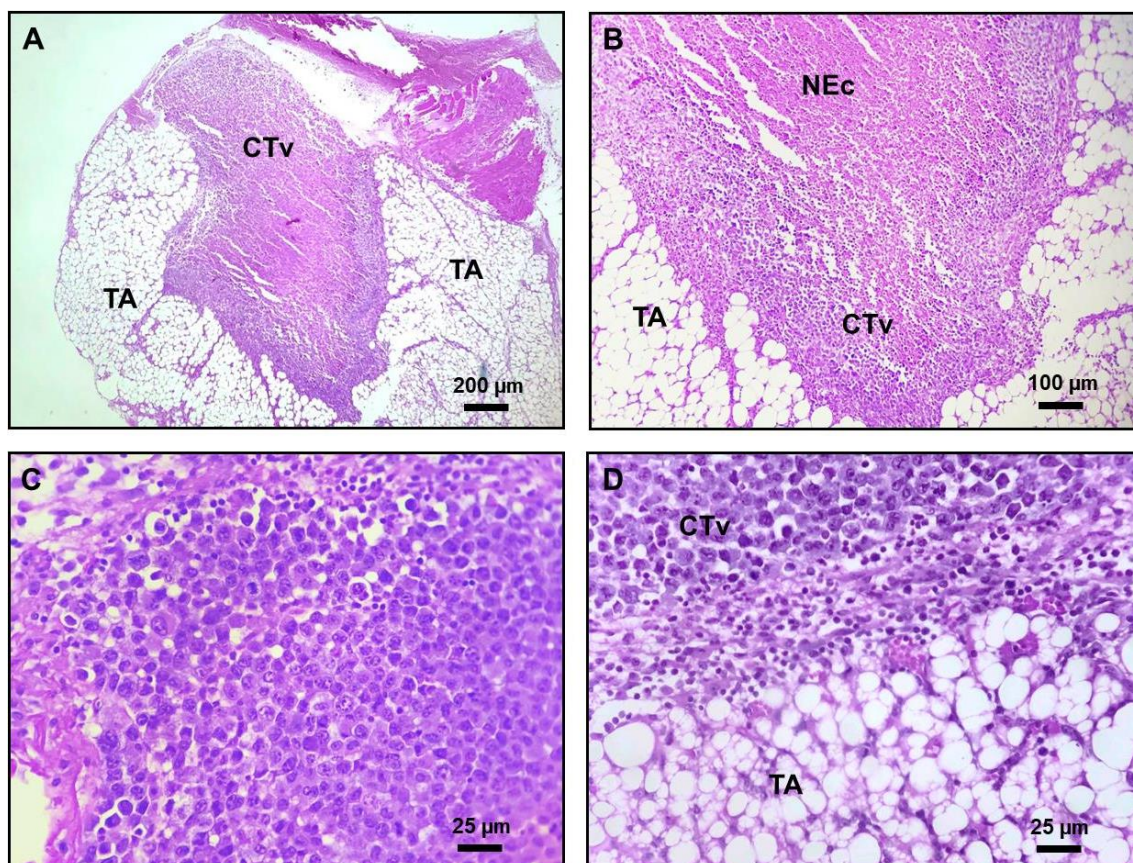


Figura 25: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com óleo essencial de *Schinus terebinthifolia* a 100 mg/kg (OEST100), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. **(A)** Componente tumoral bem delimitado por lóbulos de tecido adiposo maduro (40 x). **(B)** Áreas de necrose em meio às células tumorais viáveis (100x). **(C)** Detalhe das células tumorais de aspecto morfológico predominantemente rabdoide (400x). **(D)** Células tumorais viáveis promovendo compressão do tecido adiposo adjacente (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; TA – tecido adiposo remanescente.

Quanto às características histopatológicas observadas nos grupos PIN12 e PIN25 (Figuras 26 e 27, respectivamente) foram aquelas classicamente identificadas nos S180 sem tratamento, e comparáveis ao grupo CTRL desse estudo. Em ambos os grupos, as células tumorais apresentavam padrão bastante infiltrativo, invadindo feixes de fibras musculares estriadas esqueléticas, lóbulos de tecido adiposo maduro e bainhas perineurais. As áreas de necrose coagulativa eram consideravelmente extensas. Individualmente as células parenquimatosas do S180 exibiram morfologia rabdoide e epidelióide, e muitas vezes apresentaram clássica vacuolização e balonização citoplasmática. A atipia celular se mostrou usualmente moderada, e a atividade mitótica bastante intensa.

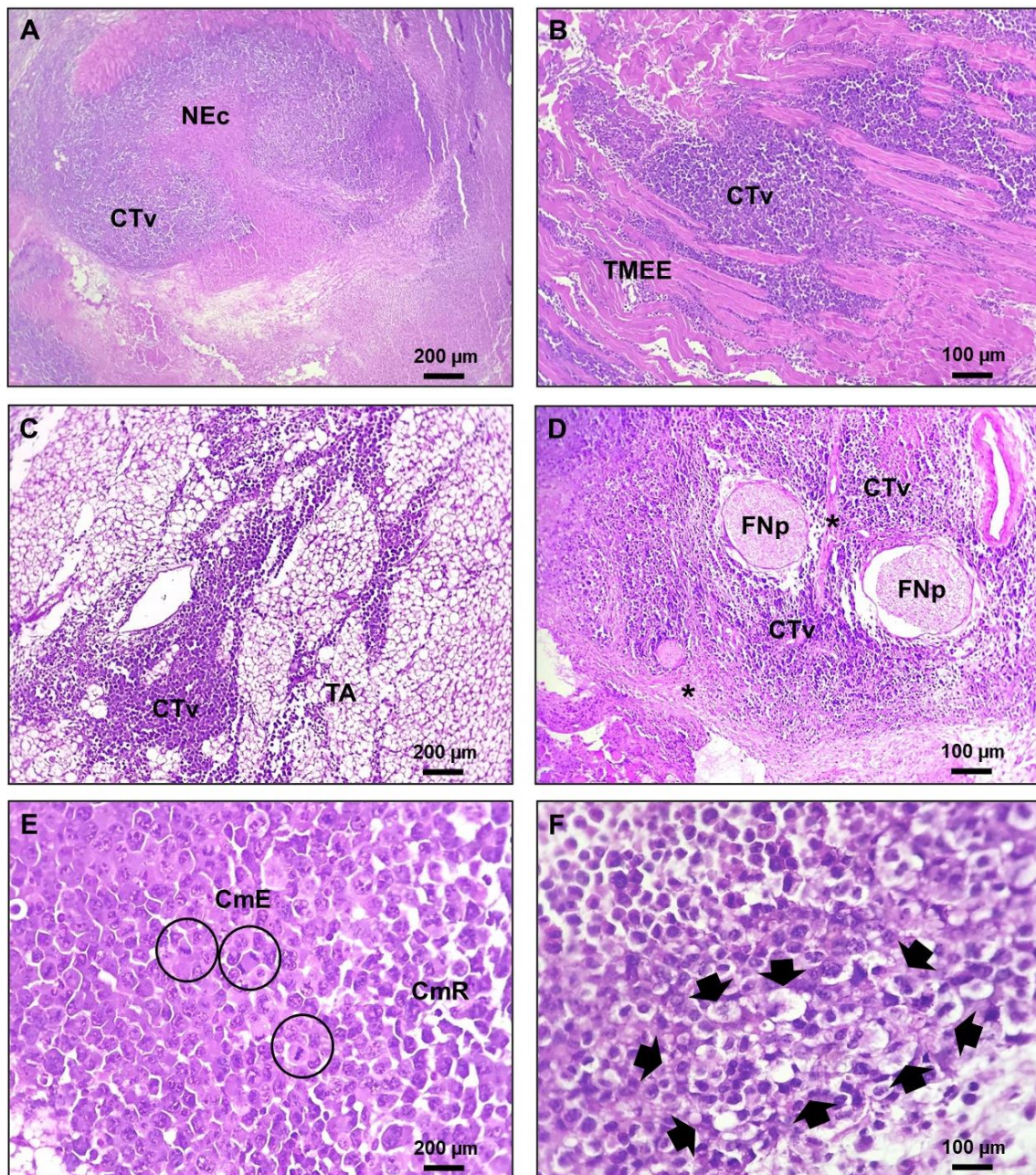


Figura 26: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com α -pineno 12,5 mg/kg (PIN12), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. (A) Componente tumoral formando lençóis sólidos infiltrativos com áreas centrais de necrose coagulativa (40x). (B) Células tumorais infiltrando a musculatura estriada esquelética, (C) lóbulos de tecido adiposo e (D) a bainha perineural de nervos periféricos (100x). (E) Células tumorais com morfologia epitelióide e (F) rabdóide, por vezes exibindo balonização vacuolizante do citoplasma (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; TA – tecido adiposo; TMEE – tecido muscular estriado esquelético; FNp – fibras nervosas periféricas; CmE – células com morfologia epitelióide; CmR – células com morfologia rabdóide; (*) – septos fibrosos; círculos – figuras de mitose; setas pretas – células tumorais exibindo vacuolização balonizante citoplasmática.

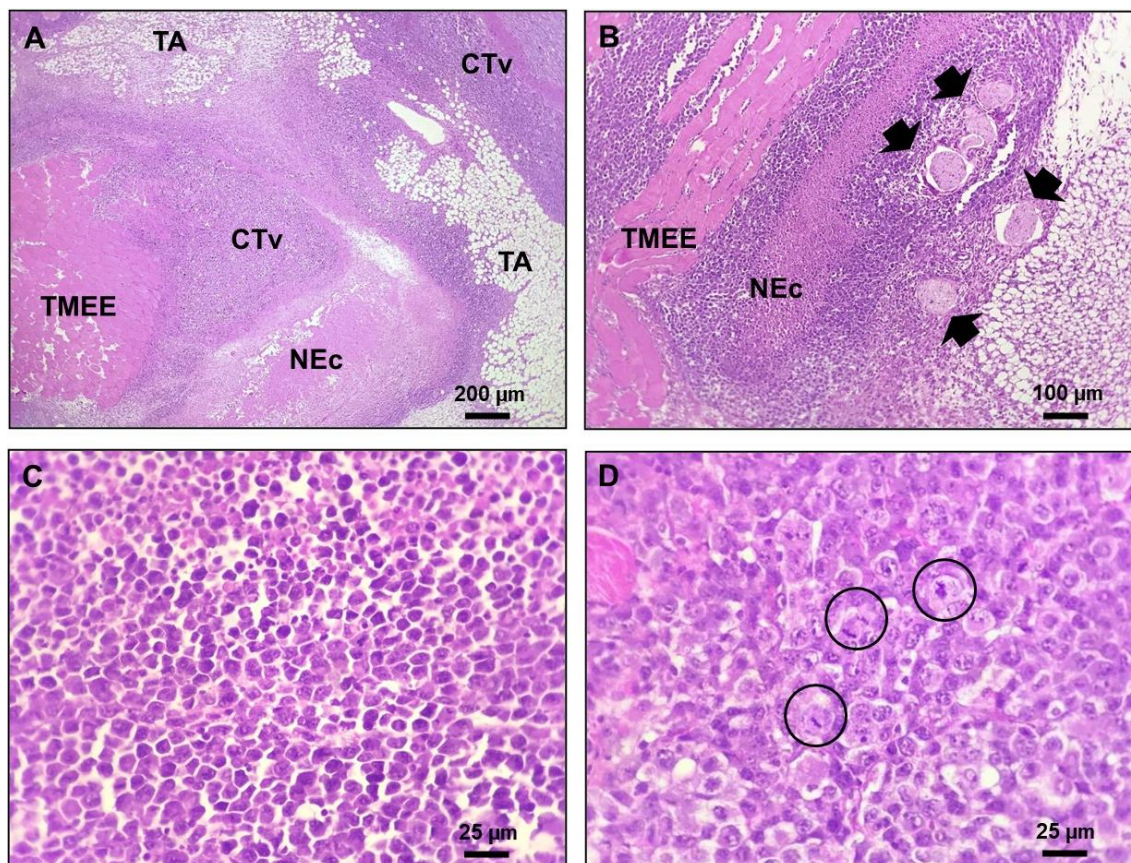


Figura 27: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com α -pineno 25 mg/kg (PIN25), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. **(A)** Componente tumoral formando lençóis sólidos infiltrativos com áreas centrais de necrose coagulativa (40x). **(B)** Células tumorais infiltrando a musculatura estriada esquelética, lóbulos de tecido adiposo e a bainha perineural de nervos periféricos, e exibindo trabéculas centrais de necrose coagulativa (100x). **(C)** Células tumorais com morfologia predominantemente rabdoide e **(D)** epitelioides, e intensa atividade mitótica (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; TA – tecido adiposo; TMEE – tecido muscular estriado esquelético; setas pretas – fibras nervosas periféricas; círculos – figuras de mitose.

No grupo PIN50 (Figura 28), os tumores pareceram histologicamente menores, mas ainda se mostravam bastante infiltrativos. Destaca-se, contudo, que a invasão perineural foi vista em apenas um dos espécimes analisados desse grupo. As células rabdoide eram predominantes e, áreas focais, sofriam vacuolização balonizante. A atividade mitótica era perceptível, mas pareceu menos expressiva que nos grupos anteriores. Os grupos dos animais tratados com α -pineno apresentaram características histológicas gerais semelhantes ao grupo CTRL quanto à atipia celular, invasão muscular, adiposa e perineural; mas não houve invasão vascular. Contudo, as margens tumorais se mostraram mais nítidas e regulares. Vale destacar que foi observada moderada quantidade de tecido adiposo hipodérmico não tumoral associado aos

espécimes, o que pode ser considerado um erro cirúrgico, e isto pode ter levado a um viés na obtenção da média final da massa tumoral dos animais que foram tratados com α -pineno.

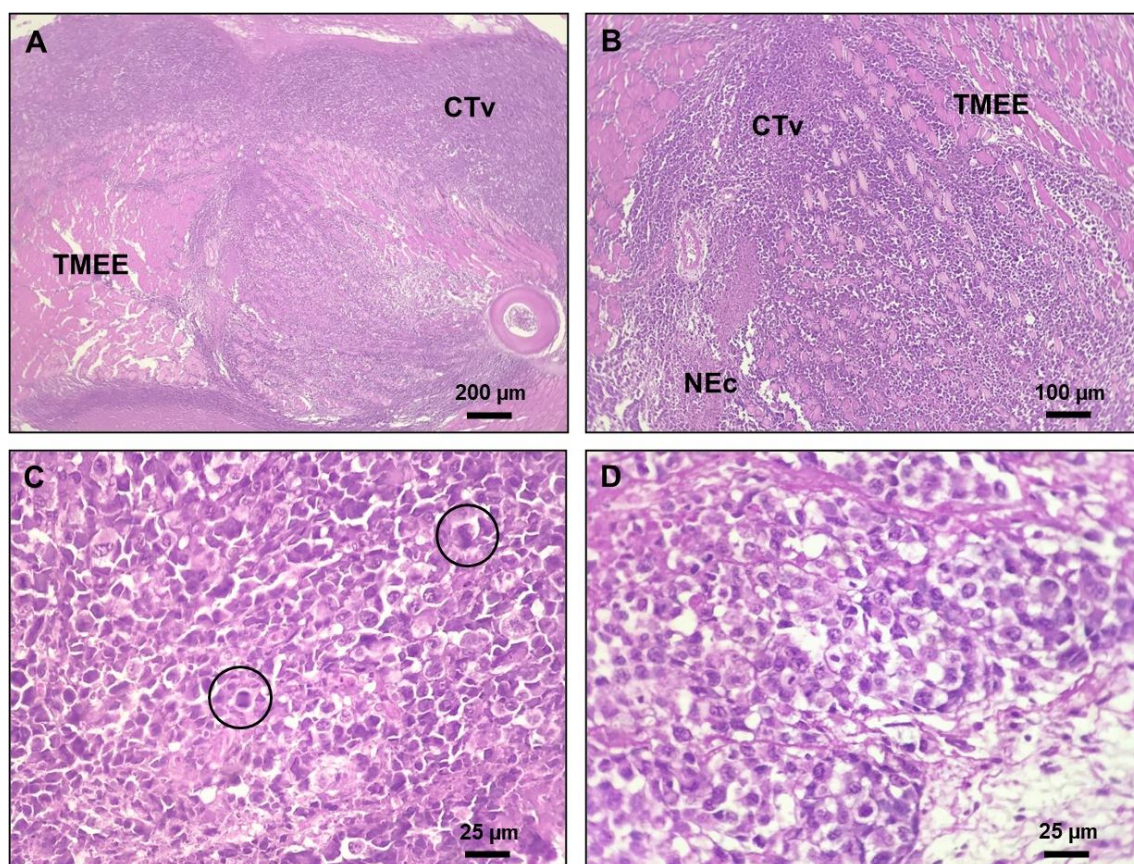


Figura 28: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com α -pineno 50 mg/kg (PIN50), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. (A) Componente tumoral formando lençóis sólidos infiltrando o tecido muscular estriado esquelético (40x). (B) Células tumorais infiltrando a musculatura estriada esquelética e exibindo áreas de necrose coagulativa (100x). (C) Células tumorais com morfologia predominantemente rabdoide, e figuras de mitose. (D) Células tumorais exibindo típica vacuolização citoplasmática (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; TMEE – tecido muscular estriado esquelético; círculos – figuras de mitose.

Os tumores removidos dos animais dos grupos CAR12 e CAR25 (Figuras 29 e 30) apresentaram características histológicas semelhantes às aquelas identificadas no grupo CTRL. Estes exibiam padrão notoriamente infiltrativo (permeando, dissociando e destruindo fibras musculares estriadas esqueléticas e tecido adiposo; e invadindo a bainha perineural de nervos periféricos), promovendo extensas áreas de necrose central dispostas em trabéculas interconectadas. As células tumorais eram predominantemente

rabdóides e epitelióides, com moderada atipia citológica. A atividade mitótica foi expressiva.

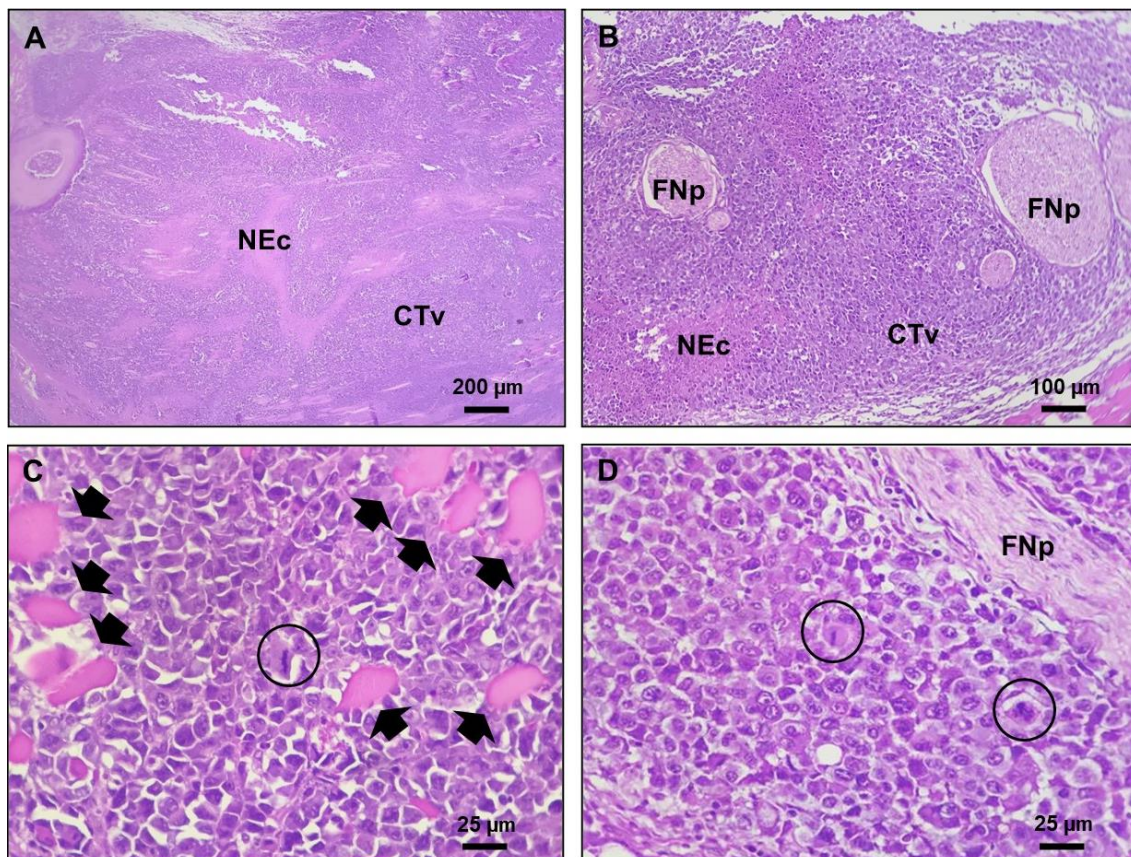


Figura 29: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com 3-careno 12,5 mg/kg (CAR12), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. **(A)** Componente tumoral formando lençóis sólidos exibindo trabéculas centrais de tecido necrótico (40x). **(B)** Células tumorais infiltrando a bainha perineural de nervos periféricos (100x). **(C)** Células tumorais com morfologia predominantemente rabdóide, permeando fibras musculares estriadas esqueléticas remanescentes. **(D)** Células tumorais com morfologia epitelióide (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; setas pretas – tecido muscular estriado esquelético remanescente de destruição de feixes por células tumorais; círculos – figuras de mitose.

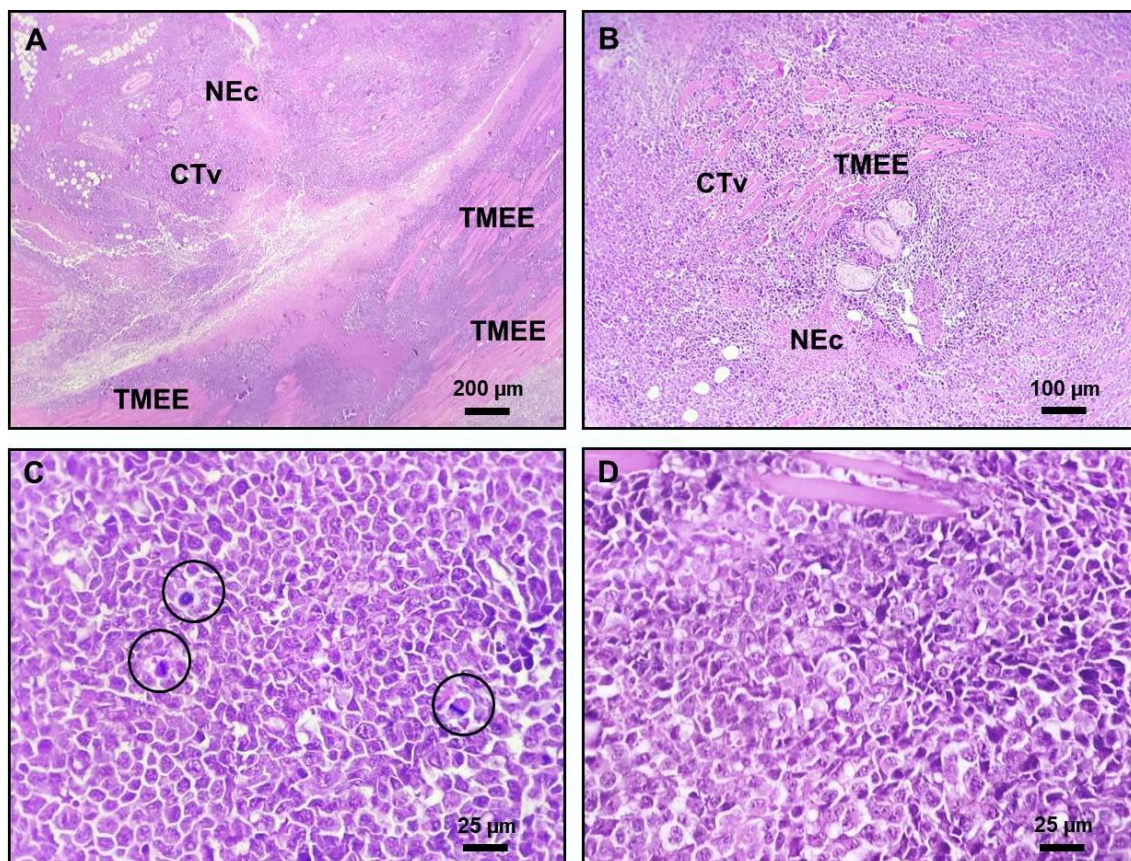


Figura 30: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com 3-careno 25 mg/kg (CAR25), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. (A/B) Componente tumoral formando lençóis sólidos exibindo trabéculas centrais de tecido necrótico e infiltrando fibras musculares estriadas esqueléticas (40x e 100x, respectivamente). (C) Células tumorais com morfologia predominantemente rabdoide, e (D) com morfologia epitelióide (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; TMEE – tecido muscular estriado esquelético; círculos – figuras de mitose.

Os tumores removidos dos animais do grupo CAR50 exibiram padrões morfológicos um pouco distintos dos dois grupos anteriores, expressos por aparente massa tumoral e formação de bordas mais definidas. Histologicamente, os tumores eram menores, e exibiam bordas mais bem definidas. A relação da maior parte do tumor com o tecido muscular estriado esquelético era de compressão mais do que infiltração. As células tumorais exibiam menos atipia citológica (classificada como leve), morfologia predominantemente rabdoide e atividade mitótica baixa (Figura 31).

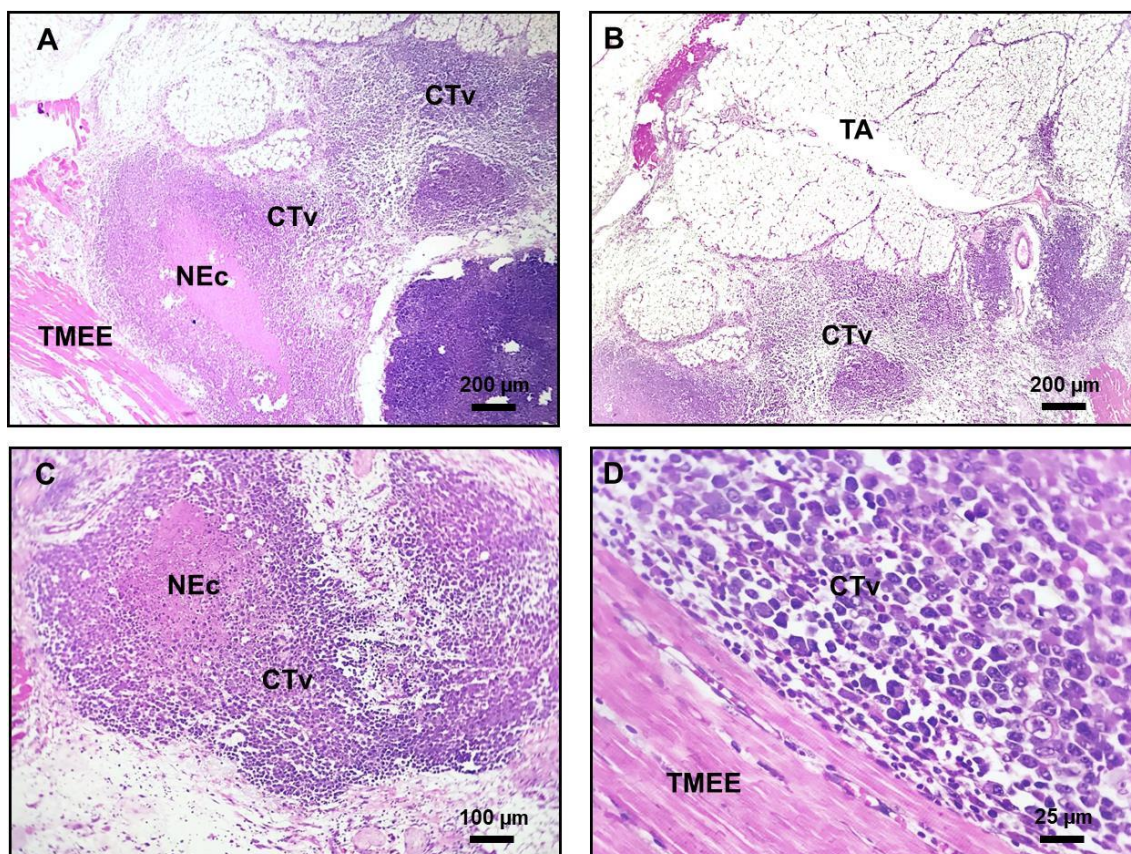


Figura 31: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com 3-careno 50 mg/kg (CAR50), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. **(A)** Componente tumoral formando lençol sólido irregular de limites relativamente bem definidos (40x). **(B)** Margens tumorais mostrando grande quantidade de tecido adiposo hipodérmico periférico livre de tumor (40x). **(C)** Células tumorais com exibindo áreas centrais de necrose (100x). **(D)** Células tumorais exibindo morfologia rabdoide com leve atipia comprimindo o tecido muscular adjacente (400x). **Legendas:** CTv – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; TMEE – tecido muscular estriado esquelético.

O grupo 5-FU (Figura 32) apresentou nítida redução do componente parenquimatoso, formando tumores menores, e de limites mais bem definidos. Apesar de ainda manter caráter infiltrativo especialmente no tecido adiposo periférico, as células tumorais mais comprimiam os tecidos muscular estriado esquelético adjacente do que invadiam e dissociavam suas fibras. De especial interesse foi a identificação de células tumorais predominantemente rabdoídes, mas exibindo grau notoriamente mais leve de atipia citológica. As áreas de necrose ainda eram facilmente observadas, mas a atividade mitótica, apesar de presente, se mostrou menos intensa.

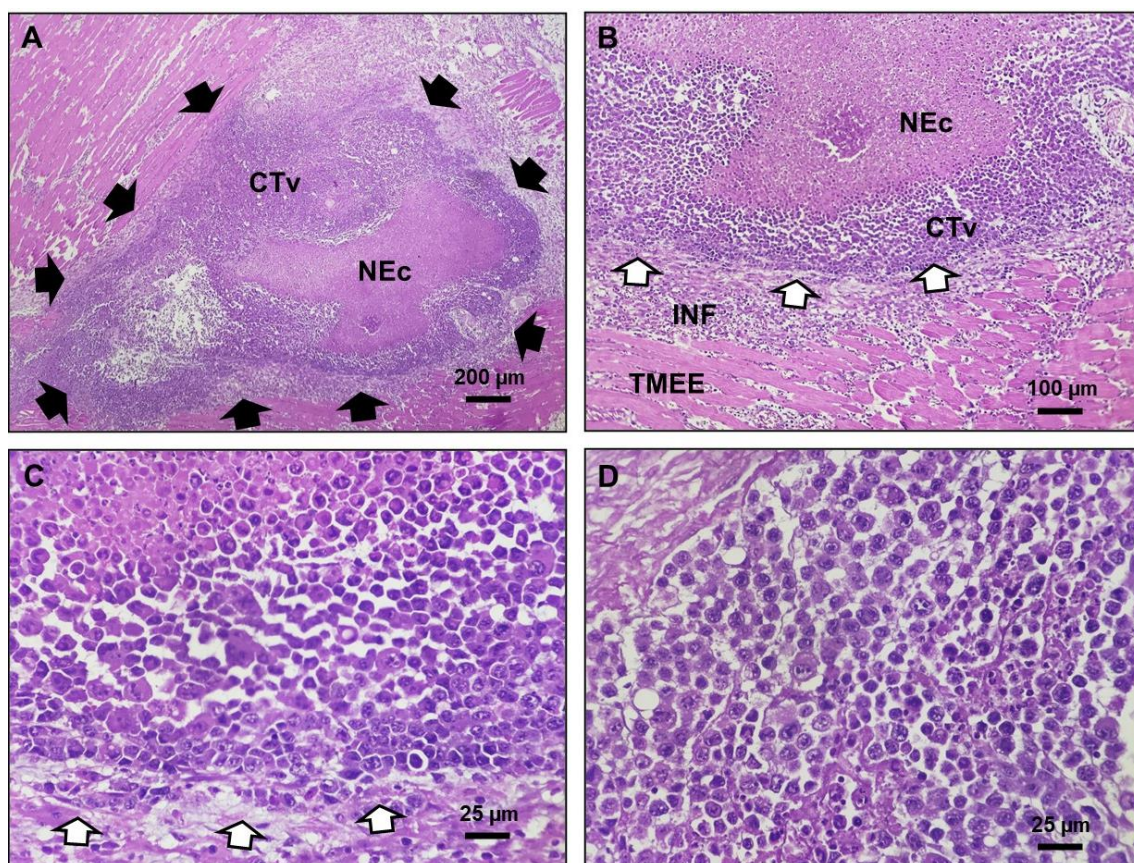


Figura 32: Secções histológicas do tumor sarcoma 180 do grupo tratado com 5-fluorouracil 25 mg/kg (5-FU), coradas em HE, com destaque nos principais achados morfológicos observados neste grupo. **(A)** Formação de tumores menores e mais circunscritos (setas pretas) (40x). **(B)** Células tumorais exibindo limites bem definidos com o tecido conjuntivo fibroso adjacente (setas brancas), exibindo inflamação crônica periférica. Notas a musculatura estriada esquelética sem indícios de invasão tumoral (100x). **(C)** Detalhe da fotomicrografia anterior, destacando as margens tumorais bem delimitadas (400x). **(D)** Detalhe das células tumorais predominantemente rabdóides, mas com grau leve a moderada de atipia (400x). **Legendas:** CTV – células tumorais viáveis; Nec – necrose coagulativa de células tumorais; INF – inflamação crônica; TMEE – tecido muscular estriado esquelético.

Desta maneira, ficou claro que os grupos tratados OEST50, OEST100 e CAR50 foram histologicamente indistinguíveis do grupo tratado com quimioterápico padrão (5-FU). Houve uma nítida redução do componente tumoral, menor índice de necrose e formação de margens mais regulares e mais bem definidas. A atipia citológica variou entre leve e moderada, mas a atividade mitótica foi sensivelmente mais baixa que no grupo CTRL (Figura 33).

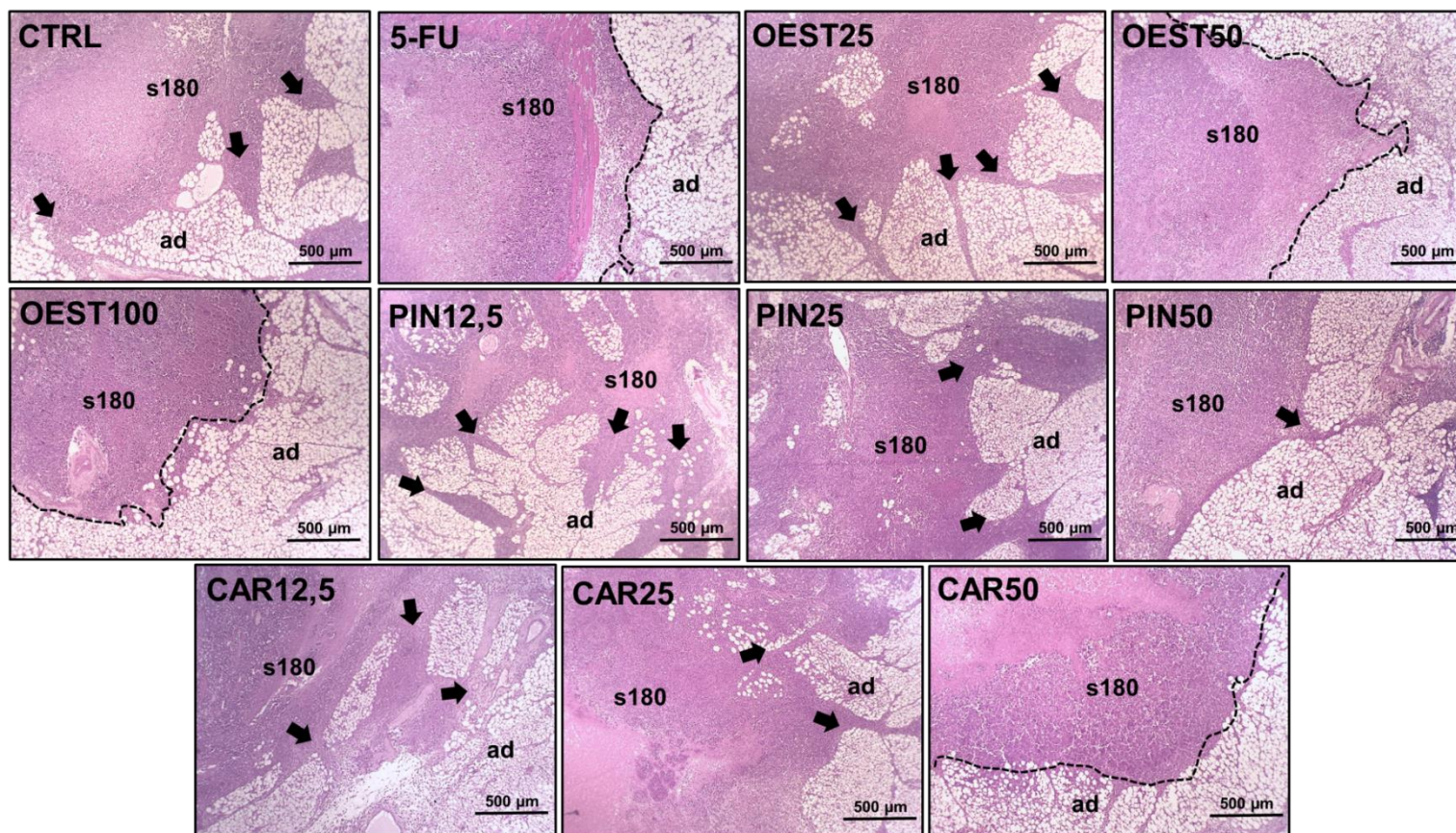


Figura 33: Fotomicrografias de secções histológicas dos tumores tipo sarcoma 180 representativas dos padrões de invasão neoplásica nos diferentes grupos experimentais, marcadas com HE (100x). Destaque para o padrão infiltrativo do parênquima tumoral invadindo o panículo adiposo hipodérmico sob a forma de trabéculas de espessura e profundidade nos grupos VEI, OEST25, PIN12,5, PIN 25, PIN50, CAR12,5 e CAR25. Nos grupos OEST 50, OEST100, CAR50 e 5FU, a interface tumor-panículo adiposo hipodérmico é notadamente mais regular e menos infiltrativo, com células tumorais crescendo de modo mais expansivo, comprimindo o tecido hipodérmico adjacente. **Legenda:** Setas negras – áreas onde o tumor emite trabéculas neoplásicas que invadem o panículo adiposo hipodérmico; Linhas tracejadas – interface entre parênquima tumoral e panículo adiposo hipodérmico exibindo padrão de crescimento predominantemente expansivo/compressivo; s180 – células neoplásicas que compõem o parênquima tumoral do sarcoma 180; ad – panículo adiposo hipodérmico.

Sobre a análise dos outros órgãos (baço, fígado, coração e rins), dos grupos tratados, foi constatado que não houve alterações. Na maioria dos grupos, os baços exibiram arquitetura morfológica clássica, representada por um componente de tecido linfoide nodular, eventualmente exibindo centros germinativos mais claros (polpa branca) e um componente menos estruturado constituído de sinusóides irregulares e cordões esplênicos contendo plasmócitos, macrófagos, e hemácias, sustentados por um estroma delicado (polpa vermelha). Os nódulos linfoides da polpa branca apresentam dimensões variáveis, exibindo entre 250 e 500 μm em seu maior diâmetro. No grupo 5-FU, contudo, foi observada notória atrofia da polpa branca, expressa por redução considerável dos folículos ou nódulos linfoides (exibindo entre 50 e 250 μm). Vale ressaltar que nos grupos CAR50 e OEST100 também foram observados alguns folículos linfóides atróficos, mas se limitavam a áreas focais (Figura 34).

Os espécimes renais se caracterizaram pela presença de região cortical, onde estão os corpúsculos renais (formados pelos glomérulos renais circundados pela cápsula de Bowman) e os túbulos contorcidos proximais e distais. Os glomérulos apresentavam diâmetro homogêneo, espaços de Bowman preservados e tufo capilares típicos. Os túbulos contornados eram formados por células cúbicas, algumas exibindo “bordas em escova” (túbulos proximais). A região medular estava representada pelas alças de Henle, formadas por epitélio simples ora pavimentoso ora cúbico. Não foi possível evidenciar alterações morfológicas expressivas que permitissem a identificação de quaisquer diferenças entre os grupos analisados (Figura 35).

Os espécimes cardíacos analisados estavam representados por musculatura estriada esquelética cardíaca clássica, constituída de feixes de células musculares dispostas em camadas entrelaçadas envolvendo as câmaras cardíacas, imersas em tecido conjuntivo escasso relativamente bem vascularizado. Individualmente as células exibem formato alongado, citoplasma fortemente eosinofílico e discretamente granular, e núcleos claros periféricos. Não foi possível evidenciar alterações morfológicas expressivas que permitissem a identificação de quaisquer diferenças entre os grupos analisados (Figura 36).

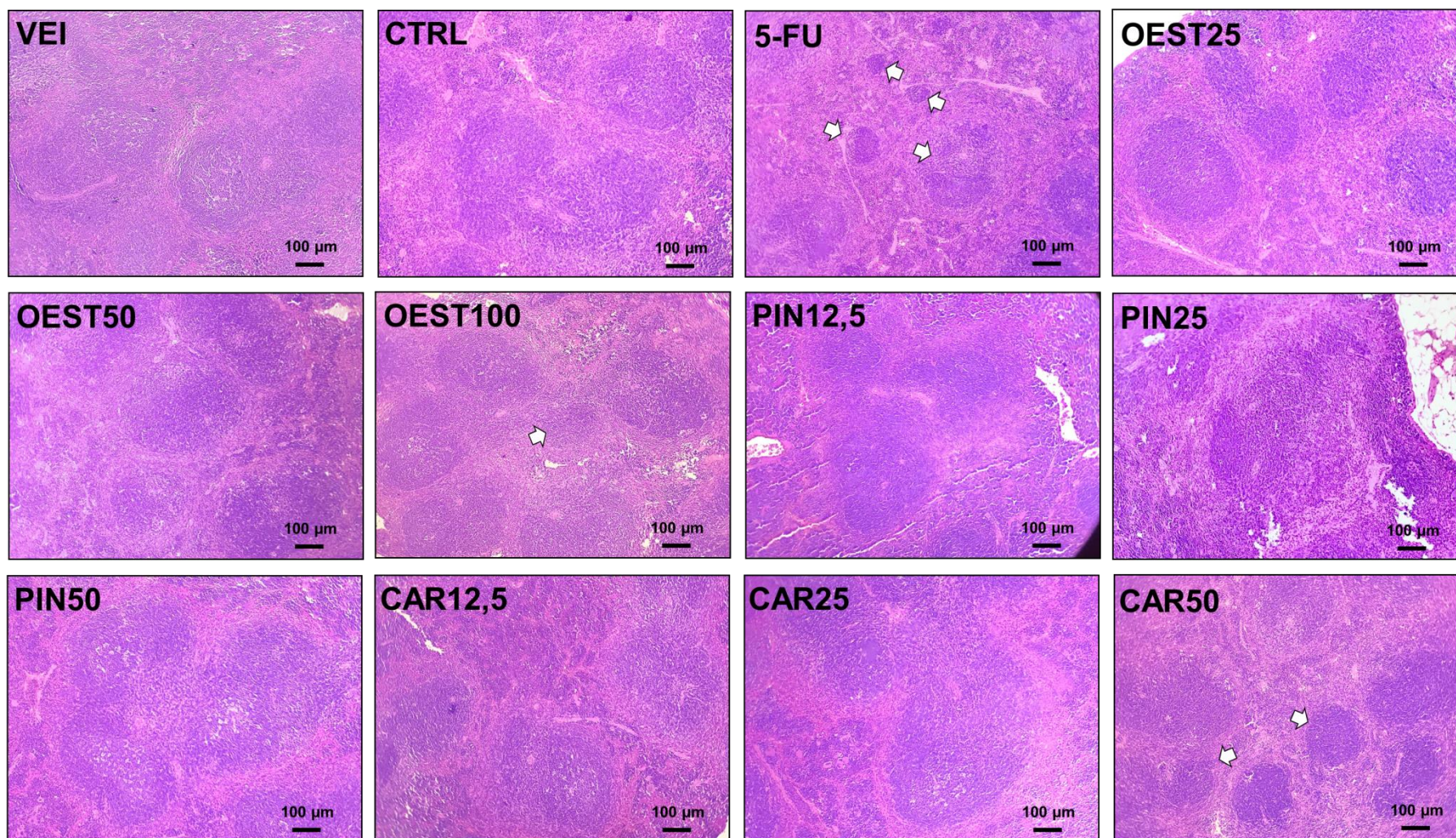


Figura 34: Secções histológicas dos baços removidos dos animais submetidos aos diferentes tratamentos experimentais, coradas em HE (100x). Destaque para a polpa branca constituída de nódulos ou folículos linfóides de diâmetro variável. Observar folículos linfóides atróficos (setas brancas) na maior parte da polpa branca no grupo 5-FU e em áreas focais nos grupos CAR50 (3-careno 50 mg/kg) e OEST100 (óleo essencial de *Schinus terebinthifolia* 100 mg/kg).

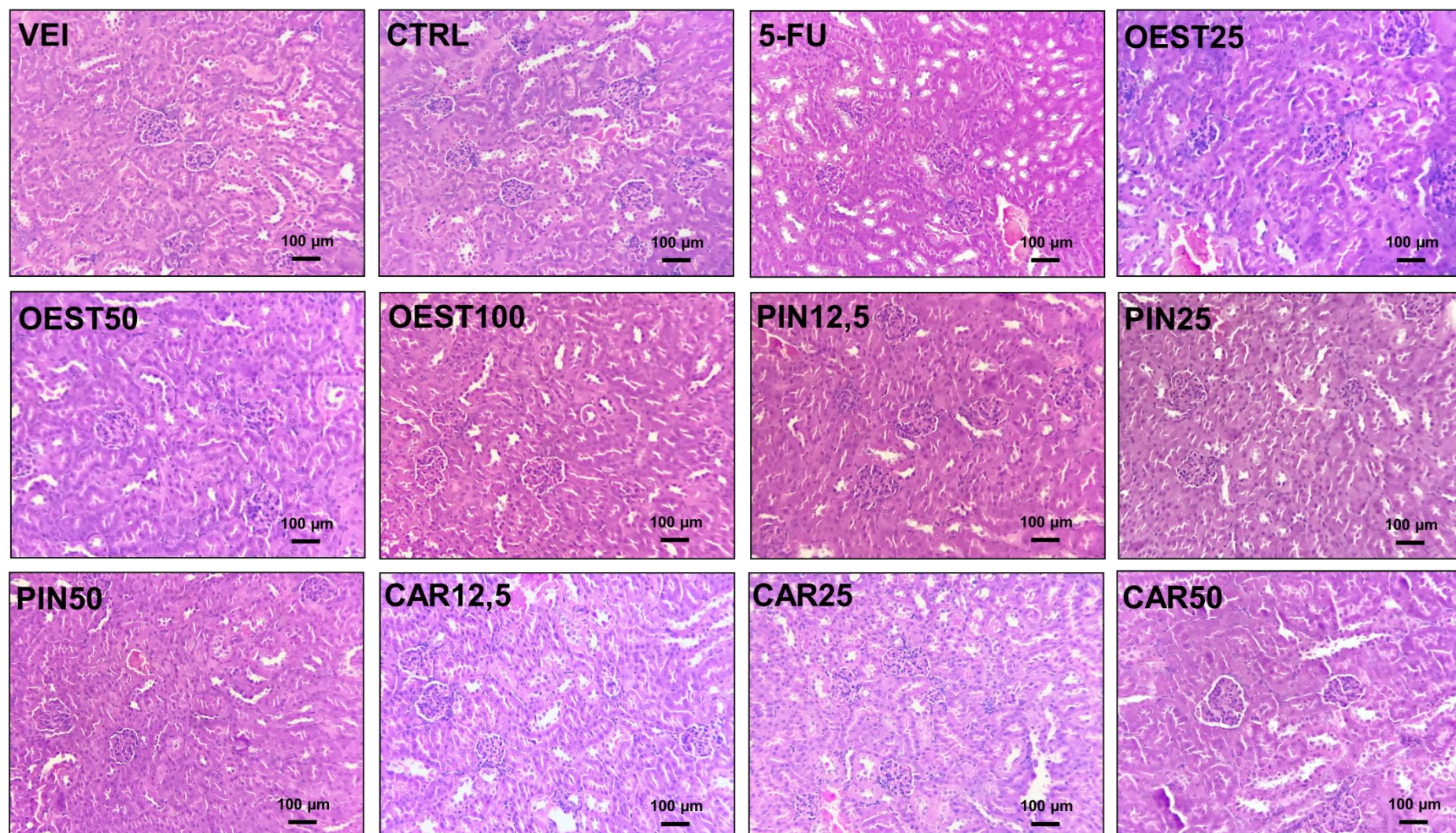


Figura 35: Secções histológicas de rins removidos dos animais submetidos aos diferentes tratamentos experimentais, coradas em HE (100x). Destaque para a região cortical renal exibindo numerosos corpúsculos renais e túbulos contornados proximais/distais com características morfológicas usuais.

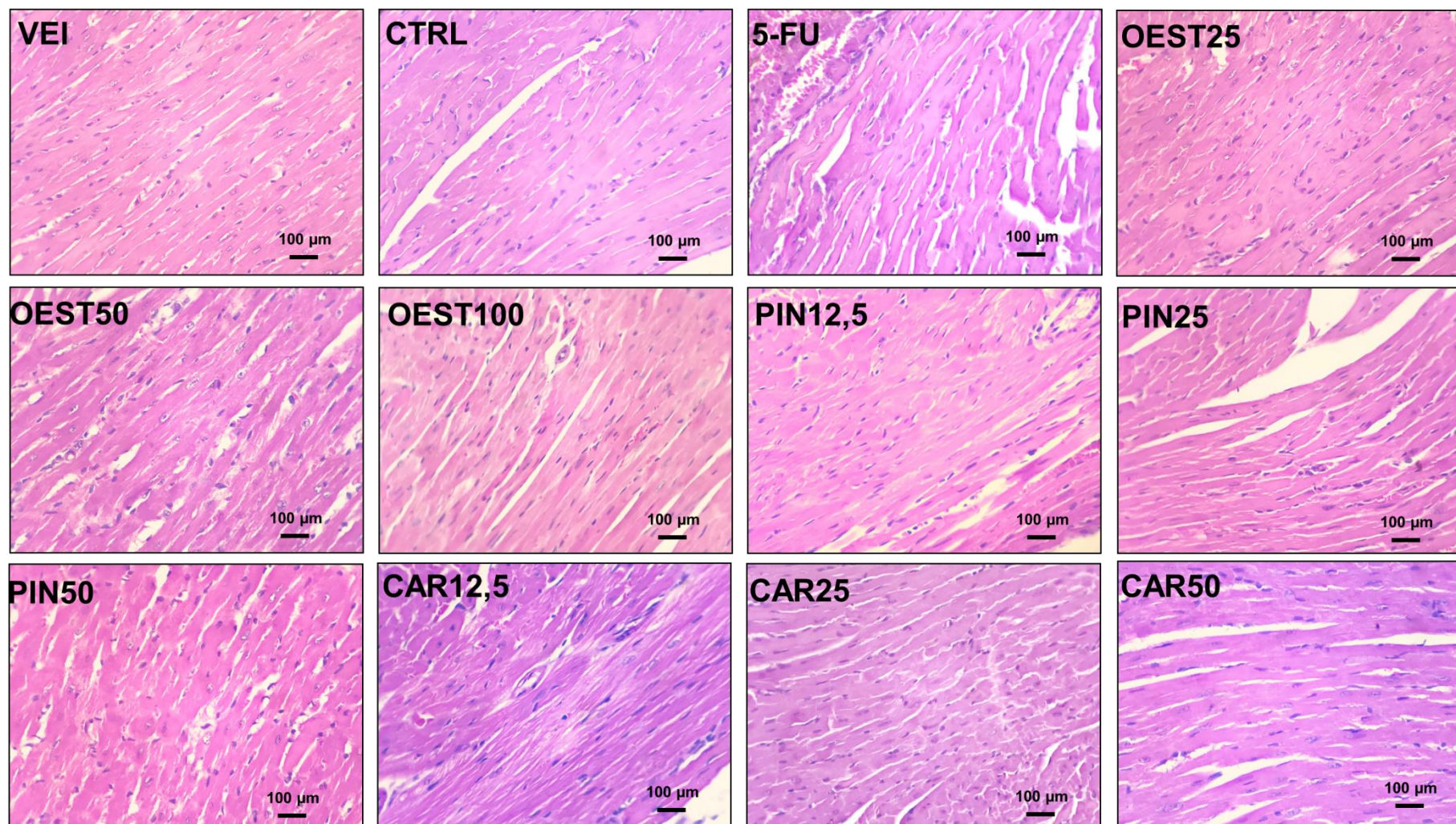


Figura 36: Secções histológicas de corações removidos dos animais submetidos aos diferentes tratamentos experimentais, coradas em HE (400x). Destaque para o miocárdio com características morfológicas usuais, constituído por células musculares estriadas cardíacas com formato alongado, citoplasma fortemente eosinofílico e discretamente granular, e núcleos claros periféricos.

Os espécimes hepáticos se caracterizavam por hepatócitos dispostos em arquitetura lobular (lóbulos hepáticos) bem marcada, contendo veia central (centrolobular) envolvida por cordões hepáticos que limitam espaços vasculares sinusoidais. Os hepatócitos exibem morfologia poligonal, citoplasma eosinofílico granuloso e núcleos centrais claros, com nucléolo proeminente. Eventualmente eram observados hepatócitos binucleados. As veias centrolobulares por vezes se mostravam hiperemiadas. Na periferia dos lóbulos podiam ser observadas áreas de tecido conjuntivo apresentando ramos da artéria hepática, da veia porta, ductos biliares e vasos linfáticos, denominados de espaço porta (Figura 37). Não foi possível evidenciar alterações morfológicas expressivas que permitissem a identificação de quaisquer diferenças entre os grupos analisados.

O trabalho de Anunciação *et al.* (2020) também mostrou que os grupos exibiram um tumor sólido com clara heterogeneidade intratumoral, mitose aberrante e pleomorfismo celular. Além disto, áreas de necrose foram encontradas em todos os grupos, sendo mais evidentes nos tumores dos animais tratados com 5-FU ou com o óleo de folhas de *Virola surinamensis*. Ainda houve um aumento de células secretoras e a infiltração de células inflamatórias no tumor e tecido periférico foram observados no grupo tratado com o óleo. Já Sharma *et al.* (2009) observaram que o óleo de folhas de *Cymbopogon flexuosus* causou condensação tanto no citoplasma quanto no núcleo, de forma que as células apoptóticas eram claramente visíveis. A vacuolização no citoplasma, perda de cristas mitocondriais e alisamento da superfície celular também foram observados.

Semelhantemente aos resultados aqui descritos, Souza e colaboradores (2021) analisaram que o óleo de *Syagrus coronata* não causou alterações morfológicas que poderiam estar associadas a algum processo patológico nos órgãos analisados (fígado, rim e baço). Além disso, Bezerra *et al.* (2009) também visualizaram folículos linfóides no baço, em animais que foram tratados com o óleo de folhas de *Croton regelianus*, além de observarem notáveis polpas brancas e megacariócitos.

Sem dúvida, a hepatotoxicidade causada por agentes quimioterápicos ou produtos naturais é notada nos estudos histopatológicos. Em animais tratados com 5-FU, as alterações histológicas são consistentes com hepatite (MEIRELES *et al.*, 2016), embora a arquitetura lobular pode ser encontrada preservada, pode ser observado

congestão lobular e venosa portal, podendo ter pequenos e esparsos focos de necrose hepatocelular com deposição de fibras colágenas finas (fibrose) e hiperplasia de células de Kupffer (XAVIER *et al.*, 2015); além de sobrecarga lipídica hepatocelular (MOURA *et al.*, 2016). A hepatotoxicidade também pode ser causada pelo óleo de *Croton polyandrus* (MEIRELES *et al.*, 2016), de *Croton regelianus* (BEZERRA *et al.*, 2009), de *Xylopia langsdorffiana* (MOURA *et al.*, 2016) e de *Lippia microphylla* (XAVIER *et al.*, 2015).

Diferente dos resultados aqui encontrados, Xavier *et al.* (2015) evidenciaram que o rim também é afetado pelo óleo de folhas de *Croton regelianus*, mostrando degeneração hidrópica do epitélio tubular proximal, mas a estrutura dos glomérulos foi essencialmente preservada.

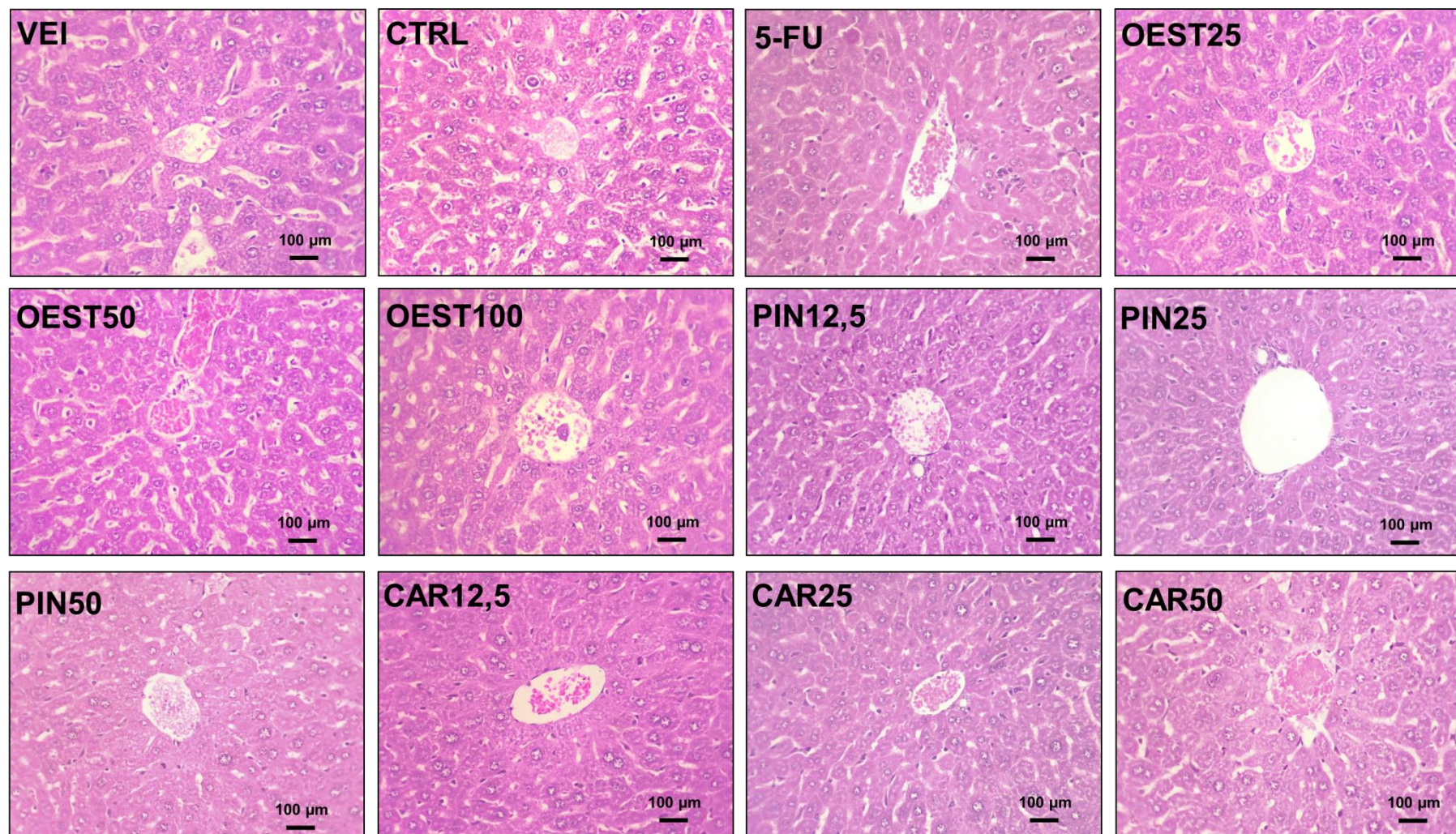


Figura 37: Secções histológicas de fígados removidos dos animais submetidos aos diferentes tratamentos experimentais, coradas em HE (400x). Destaque para lóbulo hepático formado por cordões de hepatócitos poligonais, de citoplasma eosinofílico granuloso e núcleos centrais claros, encerrando espaços vasculares irregulares (sinusóides). Na porção central dos lóbulos observa-se veia centrolobular.

6 CONCLUSÃO

A partir deste trabalho é possível concluir que o óleo de folhas de *Schinus terebinthifolia* (OEST) é composto por mono e sesquiterpenos, em especial, por α -pineno e 3-careno como componentes mais abundantes entre os majoritários. Estes não possuem atividade citotóxica contra linhagens tumorais (*in vitro*), ao contrário do OEST, que possui.

Tanto o OEST (50 e 100 mg/kg/dia) quanto o 3-careno (25 e 50 mg/kg/dia) apresentaram atividade antitumoral (*in vivo*) contra o tumor sarcoma 180 (S180). Diferentemente, o α -pineno não apresentou atividade contra o tumor. Este experimento foi corroborado com o estudo histopatológico do tumor.

Sobre os efeitos toxicológicos, os grupos tratados não apresentaram nenhum efeito tóxico (alterações na massa corporal, nos órgãos e no hemograma). A dose de 50 mg/kg/dia de OEST apresentou melhor desempenho contra o tumor, sem efeitos colaterais na massa corporal e nos órgãos avaliados (baço, coração, fígado, cérebro, rins e estômago); além disto, não apresentou o efeito toxicológico comum à quimioterápicos de diminuição dos leucócitos e diminuição nos parâmetros eritocitários. Sua atividade antitumoral pode estar associada ao efeito sinérgico dos seus compostos. Dado o exposto, mais estudos precisam ser realizados para compreender melhor as vias fisiológicas de ação do OEST.

7 REFERENCIAL TEÓRICO

ABDELGALEIL, S. A. M.; BADAUWY, M. E. I.; SHAWIR, M. S.; MOHAMED, M. I. E. Chemical composition, fumigant and contact toxicities of essential oils isolated from egyptian plants against the stored grain insects; *Sitophilus oryzae* L. and *Tribolium castaneum* (Herbst). **International Medical Journal**, v. 25, n. 3, p. 639–647, 2015.

ABDELGALEIL, S. A. M.; MOHAMED, M. I. E.; SHAWIR, M. S.; ABOU-TALEB, H. K. Chemical composition, insecticidal and biochemical effects of essential oils of different plant species from Northern Egypt on the rice weevil, *Sitophilus oryzae* L. **Journal of Pest Science**, v. 89, n. 1, p. 219–229, 2016.

ABDOU, R.; SALEH, S.; KHALIL, W. Toxicological and biochemical studies on *Schinus terebinthifolius* concerning its curative and hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced liver injury. **Pharmacognosy Magazine**, v. 11, n. 42, p. 93–101, 2015.

ABOALHAIJAA, N. H.; AWWAD, O.; KHALIL, E.; ABBASSI, R.; ABAZA, I. F.; AFIFI, F. U. Chemodiversity and antiproliferative activity of the essential oil of *Schinus molle* L. growing in Jordan. **Chemistry & Biodiversity**, v. 16, n. 11, 2019.

ADAMS, R. P. **Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectroscopy** Robert P. Adams. 4th ed. ed. [s.l.] Allured Publ., Carol Stream, IL, 2007.

AHMAD, S.; SUKARI, M. A.; ISMAIL, N.; ISMAIL, I. S.; ABDUL, A. B.; FADZELLY, M.; BAKAR, A.; KIFLI, N.; EE, G. C. L. Phytochemicals from *Mangifera pajang* Kosterm and their biological activities. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, p. 83, 2015.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; MORGAN, D.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WILSON, J.; WALTER, P.; HUNT, T. **Biologia molecular da célula**. 6ª ed. Porto Alegre: 2017.

ALESSANDRINO, F.; QIN, L.; CRUZ, G.; SAHU, S.; ROSENTHAL, M. H.; MEYERHARDT, J. A.; SHINAGARE, A. B. 5-Fluorouracil induced liver toxicity in patients with colorectal cancer : role of computed tomography texture analysis as a potential biomarker. **Abdominal Radiology**, v. 44, n. 9, p. 3099–3106, 2019.

ALMEIDA-SILVA, F.; BERNARDES-ENGEMANN, A. R.; BÉRENGER, A. L. R.; SILVA, V. P. DA; FIGUEIREDO, M. R.; FREITAS, D. F. S. *In vitro* activity of *Schinus terebinthifolius* extract and fractions against *Sporothrix brasiliensis*. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 117, p. 1–5, 2022.

ALVES, L. A.; FREIRES, I. D. A.; PEREIRA, T. M.; SOUZA, A. DE; LIMA, E. D. O.; CASTRO, R. D. DE. Effect of *Schinus terebinthifolius* on *Candida albicans* growth kinetics, cell wall formation and micromorphology. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 71, p. 965–971, 2013.

ALVES, L. A.; FREIRES, I. DE A.; SOUZA, T. M. P. A. DE; CASTRO, R. D. DE. *In vitro* activity of *Schinus terebinthifolius* (Brazilian pepper tree) on *Candida tropicalis* growth and cell wall formation. **Acta odontológica latinoamericana**, v. 25, n. 3, p. 287–292, 2012.

ALVES, V. F.; FIGUEIREDO, R. D.; CAVALCANTI, Y. W.; PADILHA, W. W. N. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais indicadas para uso no Sistema Único de Saúde. **Revista Cubana de Estomatología**, v. 56, n. 4, p. 1–16, 2019.

AMARAL, R. G.; FONSECA, C. S.; SILVA, T. K. M.; ANDRADE, L. N.; FRANÇA, M. E.; BARBOSA-FILHO, J. M.; SOUSA, D. P. DE; MORAES, M. O.; PESSOA, C.; CARVALHO, A. A.; THOMAZZI, S. M. Evaluation of the cytotoxic and antitumour effects of the essential oil from *Mentha x villosa* and its main compound, rotundifolone. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 8, p. 1100–1106, 2015.

ANUNCIAÇÃO, TALITA A.; COSTA, RAFAELA G. A.; LIMA, EMILLY J. S. P. DE; SILVA, VALDENIZIA R.; SANTOS, LUCIANO DE S.; SOARES, MILENA B. P.; DIAS, ROSANE B.; ROCHA, CLARISSA A. GURGEL; COSTA, EMMANOEL V.; SILVA, FELIPE M. A.; KOOLEN, HECTOR H. F.; BEZERRA, DANIEL P. *In vitro* and *in vivo* inhibition of HCT116 cells by essential oils from bark and leaves of *Virola surinamensis* (Rol. ex Rottb.) Warb. (Myristicaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 262, p. 113166, 2020.

ARAÚJO, M. J. C.; CAMARA, C. A. G. DA; MORAES, M. M. DE; BORN, F. S. Insecticidal properties and chemical composition of *Piper aduncum* L., *Lippia sidoides* cham. and *Schinus terebinthifolius* Raddi essential oils against *Plutella xylostella* L. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 92, p. 1–14, 2020.

ARPINI, C. M.; NÓBREGA, Y. C.; CASTHELOGE, V. D.; NEVES, D. S.; TADOKORO, C. E.; COSTA, G. L. DA; OLIVEIRA, M. M. E.; SANTOS, M. R. DE D. *Purpuricillium lilacinum* infection in captive loggerhead sea turtle hatchlings. **Medical Mycology Case Reports**, v. 23, p. 8–11, 2019.

ASSIS, C. P. O.; GONDIM, M. G. C.; SIQUEIRA, H. A. A. DE; CÂMARA, C. A. G. DA. Toxicity of essential oils from plants towards *Tyrophagus putrescentiae* (Schränk) and *Suidasia pontifica* Oudemans (Acari: Astigmata). **Journal of Stored Products Research**, v. 47, n. 4, p. 311–315, 2011.

AZEVEDO, C. F.; QUIRINO, Z. G. M.; BRUNO, R. L. A. Estudo farmacobotânico de partes aéreas vegetativas de aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, n. 1, p. 26–35, 2015.

BARBIERI, D. S. V.; TONIAL, F.; LOPEZ, P. V. A.; SALES MAIA, B. H. L. N.; SANTOS, G. D.; RIBAS, M. O.; GLIENKE, C.; VICENTE, V. A. Antiadherent activity of *Schinus terebinthifolius* and *Croton urucurana* extracts on *in vitro* biofilm formation of *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*. **Archives of Oral Biology**, v. 59, n. 9, p. 887–896, 2014.

BAYALA, B.; BASSOLE, I. H. N.; SCIFO, R.; GNOULA, C.; MOREL, L.; LOBACCARO, J. M. A.; SIMPORE, J. Anticancer activity of essential oils and their chemical components - A review. **American Journal of Cancer Research**, v. 4, n. 6, p. 591–607, 2014.

BEHRANVAND, N.; NASRI, F.; ZOLFAGHARI, R.; POURIA, E.; ASIEH, K. Chemotherapy: a double-edged sword in cancer treatment. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 71, n. 3, p. 507–526, 2022.

BELHOUSSEINE, O.; KOURCHI, C. EL; HARHAR, H.; BOUYAHYA, A.; YADINI,

- A. EL; FOZIA, F.; ALOTAIBI, A.; ULLAH, R.; TABYAOUI, M. Chemical Composition, antioxidant, insecticidal activity, and comparative analysis of essential oils of leaves and fruits of *Schinus molle* and *Schinus terebinthifolius*. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, p. 1–12, 2022.
- BENDAOUD, H.; ROMDHANE, M.; SOUCHARD, J. P.; CAZAUX, S.; BOUAJILA, J. Chemical composition and anticancer and antioxidant activities of *Schinus Molle* L. and *Schinus Terebinthifolius* Raddi berries essential oils. **Journal of Food Science**, v. 75, n. 6, p. 466–472, 2010.
- BERNARDES, N. R.; HEGGDORNE-ARAÚJO, M.; BORGES, I. F. J. C.; ALMEIDA, F. M.; AMARAL, E. P.; LASUNSKAIA, E. B.; MUZITANO, M. F.; OLIVEIRA, D. B. Nitric oxide production, inhibitory, antioxidant and antimycobacterial activities of the fruits extract and flavonoid content of *Schinus terebinthifolius*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n. 6, p. 644–650, 2014.
- BERNARDES, W. A.; SILVA, E. O.; CROTTI, A. E. M.; BALDIN, E. L. L. Bioactivity of selected plant-derived essential oils against *Zabrotes subfasciatus* (Coleoptera: Bruchidae). **Journal of Stored Products Research**, v. 77, p. 16–19, 2018.
- BERRIDGE, M.; TAN, A.; MCCOY, K.; WANG, R. The biochemical and cellular basis of cell proliferation assays that use tetrazolium salts. **Biochemica**, n. 4, p. 14–19, 1996.
- BEZERRA, D. P.; MARINHO FILHO, J. D. B.; ALVES, A. P. N. N.; PESSOA, C.; MORAES, M. O. DE; PESSOA, O. D. L.; TORRES, M. C. M.; SILVEIRA, E. R.; VIANA, F. A.; COSTA-LOTUFO, L. V. Antitumor activity of the essential oil from the leaves of *Croton regelianus* and its component ascaridole. **Chemistry & Biodiversity**, v. 6, n. 8, p. 1224–1231, 2009.
- BEZERRA, J. J. L. Usos medicinais de *Schinus terebinthifolia* Raddi (Anacardiaceae) em diferentes regiões do Brasil: uma revisão. **Ethnoscience**, v. 7, n. 1, p. 88–108, 2022.
- BEZERRA, J. N.; SPADETO, J. P. M.; DARÉ, J. K.; ALMEIDA, W. P.; FREITAS, M. P.; CORMANICH, R. A. *In silico* interactions of the components from the *Schinus terebinthifolius* extract with human tyrosinase. **ChemPlusChem**, v. 87, n. 8, p. 1–12, 2022.
- BHALLA, Y.; GUPTA, V. K.; JAIRAK, V. Anticancer activity of essential oils: A review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 93, n. 15, p. 3643–3653, 2013.
- BIASI-GARBIN, R. P.; DEMITTO, F. DE O.; AMARAL, R. C. R. DO; FERREIRA, M. R. A.; SOARES, L. A. L.; SVIDZINSKI, T. I. E.; BAEZA, L. C.; YAMADA-OGATTA, S. F. Antifungal potential of plant species from brazilian caatinga against dermatophytes. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 58, p. 1–5, 2016.
- BIBI, Y.; NISA, S.; ZIA, M.; WAHEED, A.; AHMED, S.; CHAUDHARY, M. F. The study of anticancer and antifungal activities of *Pistacia integerrima* extract *in vitro*. **Indian journal of pharmaceutical sciences**, v. 74, n. 4, p. 375–379, 2012.
- BLAGOSKLONNY, M. V. Hallmarks of cancer and hallmarks of aging. **Aging**, v. 14,

n. 9, p. 4176–4187, 2022.

BOOGAARD, W. M. C. VAN DEN; KOMNINOS, D. S. J.; VERMEIJ, W. P. Chemotherapy side-effects: Not all dna damage is equal. **Cancers**, v. 14, n. 627, p. 1–27, 2022.

BORDOLOI, M.; SAIKIA, S.; KOLITA, B.; SARMAH, R.; ROY, S.; NARZARY, B. Volatile inhibitors of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) pathway: Anticancer potential of aroma compounds of plant essential oils. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 87–109, 2018.

BORON, W. F.; BOULPAEP, E. L. **Fisiologia médica**. 2^a ed. Rio de Janeiro: 2015.

BOUZADA, M. L. M.; FABRI, R. L.; NOGUEIRA, M.; KONNO, T. U. P.; DUARTE, G. G.; SCIO, E. Antibacterial, cytotoxic and phytochemical screening of some traditional medicinal plants in Brazil. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, n. 1, p. 44–52, 2009.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos 2022**. Brasília: 2022.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

BRITO, L. S. DE O.; PINTO, F. DAS C. L.; FILHO, M. O. M. DE; ROCHA, D. D.; MENDONZA, M. F. M.; AYALA, A. P.; BEZERRA, B. P.; LOIOLA, M. I. B.; CANUTO, K. M.; SILVEIRA, E. R.; PESSOA, O. D. L. Tropane alkaloids from the stem bark of *Erythroxylum bezerrae*. **Phytochemistry**, v. 178, p. 112458, 2020.

BRITTO, A. C. S.; OLIVEIRA, A. C. A. DE; HENRIQUES, R. M.; CARDOSO, G. M. B.; BOMFIM, D. S.; CARVALHO, A. A.; MORAES, M. O.; PESSOA, C.; PINHEIRO, M. L. B.; COSTA, E. V.; BEZERRA, D. P. *In vitro* and *in vivo* antitumor effects of the essential oil from the leaves of *Guatteria friesiana*. **Planta Medica**, v. 78, n. 5, p. 409–414, 2012.

BRUTCHER, E.; CHRISTENSEN, D.; SMITH, M. H.; KOUTLAS, J. B.; SELLERS, J. B.; TIMMONS, T.; THOMPSON, J. 5-Fluorouracil and Capecitabine: Assessment and treatment of uncommon early-onset severe toxicities associated with administration. **Clinical journal of oncology nursing**, v. 22, n. 6, p. 627–634, 2018.

BULLA, M. K.; HERNANDES, L.; BAESSO, M. L.; NOGUEIRA, A. C.; BENTO, A. C.; BORTOLUZZI, B. B.; SERRA, L. Z.; CORTEZ, D. A. G. Evaluation of photoprotective potential and percutaneous penetration by photoacoustic spectroscopy of the *Schinus terebinthifolius* Raddi extract. **Photochemistry and Photobiology**, v. 91, n. 3, p. 558–566, 2015.

CAIRO, P. L. G.; GOIS, F. D.; SBARDELLA, M.; SILVEIRA, H.; OLIVEIRA, R. M. DE; ALLAMAN, I. B.; CANTARELLI, V. S.; COSTA, L. B. Effects of dietary supplementation of red pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi) essential oil on performance, small intestinal morphology and microbial counts of weanling pigs. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 98, n. 2, p. 541–548, 2018.

CAMAROTI, J. R. S. L.; ALMEIDA, W. A. DE; BELMONTE, B. DO R.; OLIVEIRA,

A. P. S. DE; LIMA, T. DE A.; FERREIRA, M. R. A.; PAIVA, P. M. G.; SOARES, L. A. L.; PONTUAL, E. V.; NAPOLEÃO, T. H. *Sitophilus zeamais* adults have survival and nutrition affected by *Schinus terebinthifolius* leaf extract and its lectin (SteLL). **Industrial Crops and Products**, v. 116, p. 81–89, 2018.

CARDOSO, M. F. DO C. Dimetilssulfóxido. Métodos de preparação industrial de solventes e reagentes químicos. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 4, p. 344–352, 2011.

CARNEIRO, F. B.; LOPES, P. Q.; RAMALHO, R. C.; SCOTTI, M. T.; SANTOS, S. G.; SOARES, L. A. L. Characterization of leaf extracts of *Schinus terebinthifolius* Raddi by GC-MS and chemometric analysis. **Pharmacognosy Magazine**, v. 13, n. Suppl 3, p. S672–S675, 2017.

CARNEIRO, T. S.; DUTRA, M. DA C. P.; LIMA, D. A.; ARAÚJO, ANA JÚLIA DE BRITO CONSTANT, P. B. L.; LIMA, M. DOS S. Phenolic compounds in peel, seed and cold pressed pink pepper (*Schinus terebinthifolia* R.) oil and bioaccessibility of peel using a digestion model with intestinal barrier simulation. **Food Bioscience**, v. 49, p. 1–9, 2022.

CAVALHER-MACHADO, S. C.; ROSAS, E. C.; BRITO, F. DE A.; HERINGE, A. P.; OLIVEIRA, R. R. DE; KAPLAN, M. A. C.; FIGUEIREDO, M. R.; HENRIQUES, M. DAS G. M. DE O. The anti-allergic activity of the acetate fraction of *Schinus terebinthifolius* leaves in IgE induced mice paw edema and pleurisy. **International Immunopharmacology**, v. 8, n. 11, p. 1552–1560, 2008.

CERQUEIRA, T. M. G.; CARVALHO CORREIA, A. C. DE; SANTOS, R. V. DOS; LEMOS, R. P. L.; SILVA, S. A. S. DA; BARRETO, E. The use of medicinal plants in Maceió, Northeastern Brazil: An ethnobotanical survey. **Medicines**, v. 7, n. 7, p. 1–12, 2020.

CESÁRIO, L. F.; GAGLIANONE, M. C. Biologia floral e fenologia reprodutiva de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) em Restinga do Norte Fluminense. **Acta Botanica Brasilica**, v. 22, n. 3, p. 828–833, 2008.

CHEN, W.; LIU, Y.; LI, M.; MAO, J.; ZHANG, L.; HUANG, R.; JIN, X.; YE, L. Anti-tumor effect of α -pinene on human hepatoma cell lines through inducing G2/M cell cycle arrest. **Journal of Pharmacological Science**, v. 127, n. 3, p. 332–338, 2015.

CHOI, H. S.; KIM, M. K.; CHOI, Y. K.; SHIN, Y. C.; CHO, S. *Rhus verniciflua* Stokes (RVS) and butein induce apoptosis of paclitaxel-resistant SKOV-3/PAX ovarian cancer cells through inhibition of AKT phosphorylation. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, p. 1–7, 2016.

COLE, E. R.; SANTOS, R. B. DOS; LACERDA JÚNIOR, V.; MARTINS, J. D. L.; GRECO, S. J.; CUNHA NETO, A. Chemical composition of essential oil from ripe fruit of *Schinus terebinthifolius* Raddi and evaluation of its activity against wild strains of hospital origin. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 45, n. 3, p. 821–828, 2014.

CORTESE, D.; SILVA, M. M. M. DA; OLIVEIRA, G. S. DE; MUSSURY, R. M.; FERNANDES, M. G. Repellency and reduction of offspring emergence potential of some botanical extracts against *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae) in stored maize. **Insects**, v. 13, n. 9, p. 1–11, 2022.

- COSTA, C. O. D.; RIBEIRO, P. R.; LOUREIRO, M. B.; SIMÕES, R. C.; CASTRO, R. D. DE; FERNANDEZ, L. G. Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activities of extracts prepared from different tissues of *Schinus terebinthifolius* Raddi that occurs in the coast of Bahia, Brazil. **Pharmacognosy Magazine**, v. 11, n. 43, p. 607–614, 2015.
- COUTINHO, I. H. I. L. S.; TORRES, O. J. M.; MATIAS, J. E. F.; COELHO, J. C. U.; STAHLKE JUNIOR, H. J.; AGULHAM, M. Â.; BACHLE, Ê.; CAMARGO, P. A. M.; PIMENTEL, S. K.; FREITAS, A. C. T. DE. Efeito do extrato hidroalcoólico de aroeira (*Schinus Terebinthifolius* Raddi) na cicatrização de anastomoses colônicas. Estudo experimental em ratos. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 21, n. SUPPL.3, p. 49–54, 2006.
- CRUZ-BERMÚDEZ, A.; LAZA-BRIVIESCA, R.; CASARRUBIOS, M.; SIERRA-RODERO, B.; PROVENCIO, M. The role of metabolism in tumor immune evasion: Novel approaches to improve immunotherapy. **Biomedicines**, v. 9, n. 4, p. 1–22, 2021.
- DANNENBERG, G. D. S.; FUNCK, G. D.; MATTEI, F. J.; SILVA, W. P. DA; FIORENTINI, Â. M. Antimicrobial and antioxidant activity of essential oil from pink pepper tree (*Schinus terebinthifolius* Raddi) *in vitro* and in cheese experimentally contaminated with *Listeria monocytogenes*. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 36, p. 120–127, 2016.
- DANNENBERG, G. DA S.; FUNCK, G. D.; SILVA, W. P. DA; FIORENTINI, Â. M. Essential oil from pink pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi): Chemical composition, antibacterial activity and mechanism of action. **Food Control**, v. 95, p. 115–120, 2019.
- DEDVISITSAKUL, P.; WATLA-IAD, K. Antioxidant activity and antidiabetic activities of Northern Thai indigenous edible plant extracts and their phytochemical constituents. **Heliyon**, v. 8, n. 9, p. 1–13, 2022.
- DOOL, H. VAN DEN; KRATZ, P. D. A generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas-liquid partition chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 11, p. 463–471, 1963.
- EL-MASSRRY, K. F.; EL-GHORAB, A. H.; SHAABAN, H. A.; SHIBAMOTO, T. Chemical compositions and antioxidant/antimicrobial activities of various samples prepared from *Schinus terebinthifolius* leaves cultivated in Egypt. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 12, p. 5265–5270, 2009.
- EL-NASHAR, H. A. S.; MOSTAFA, N. M.; ELDAHSHAN, O. A.; SINGAB, A. N. B. Chemical composition, cytotoxic and anti-arthritic activities of hexane extracts of certain *Schinus* species. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, p. 378–386, 2021.
- ELSHAFIE, H. S.; GHANNEY, N.; MANG, S. M.; FERCHICHI, A.; CAMELE, I. An *in vitro* attempt for controlling severe phytopathogens and human pathogens using essential oils from Mediterranean plants of genus *Schinus*. **Journal of Medicinal Food**, v. 19, n. 3, p. 266–273, 2016.
- ELSHARKAWY, M. M.; EL-SAWY, M. M. Control of bean common mosaic virus by plant extracts in bean plants. **International Journal of Pest Management**, v. 61, n. 1, p. 54–59, 2015.

ENNIGROU, A.; CASABIANCA, H.; LAARIF, A.; HANCHI, B.; HOSNI, K. Maturation-related changes in phytochemicals and biological activities of the Brazilian pepper tree (*Schinus terebinthifolius* Raddi) fruits. **South African Journal of Botany**, v. 108, n. 2017, p. 407–415, 2017.

ENNIGROU, A.; CASABIANCA, H.; VULLIET, E.; HANCHI, B.; HOSNI, K. Assessing the fatty acid, essential oil composition, their radical scavenging and antibacterial activities of *Schinus terebinthifolius* Raddi leaves and twigs. **Journal of Food Science and Technology**, v. 55, n. 4, p. 1582–1590, 2018.

ESTEVÃO, L. R. M.; MEDEIROS, J. P. DE; SIMÕES, R. S.; ARANTES, R. M. E.; RACHID, M. A.; SILVA, R. M. G. DA; MENDONÇA, F. D. S.; EVÊNCIO-NETO, J. Mast cell concentration and skin wound contraction in rats treated with Brazilian pepper essential oil (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 30, n. 4, p. 289–295, 2015.

ESTEVÃO, L. R. M.; MENDONÇA, F. DE S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; SIMÕES, R. S.; BARROS, M. E. G. DE; ARANTES, R. M. E.; RACHID, M. A.; EVÊNCIO-NETO, J. Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 28, n. 3, p. 202–209, 2013.

ESTEVÃO, L. R. M.; SIMÕES, R. S.; CASSINI-VIEIRA, P.; CANESSO, M. C. C.; BARCELOS, L. DA S.; RACHID, M. A.; CÂMARA, C. A. G. DA; EVÊNCIO-NETO, J. *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira) leaves oil attenuates inflammatory responses in cutaneous wound healing in mice. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 32, n. 9, p. 726–735, 2017.

FEDEL-MIYASATO, L. E.S.; FORMAGIO, A. S. N.; AUHAREK, S. A.; KASSUYA, C. A. L.; NAVARRO, S. D.; CUNHA-LAURA, A. L.; MONREAL, A. C. D.; VIEIRA, M. C.; OLIVEIRA, R. J. Antigenotoxic and antimutagenic effects of *Schinus terebinthifolius* Raddi in *Allium cepa* and Swiss mice: A comparative study. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 2, p. 3411–3425, 2014A.

FEDEL-MIYASATO, L. E.S.; KASSUYA, C. A. L.; AUHAREK, S. A.; FORMAGIO, A. S. N.; CARDOSO, C. A. L.; MAURO, M. O.; CUNHA-LAURAA, A. L.; MONREAL, A. C. D.; VIEIRA, M. C.; OLIVEIRA, R. J. Evaluation of anti-inflammatory, immunomodulatory, chemopreventive and wound healing potentials from *Schinus terebinthifolius* methanolic extract. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 24, n. 5, p. 565–575, 2014B.

FERGUSON, L. R.; CHEN, H.; COLLINS, A. R.; CONNELL, M.; DAMIA, G.; DASGUPTA, S.; MALHOTRA, M.; MEEKER, A. K.; AMEDEI, A.; AMIN, A.; ASHRAF, S. S.; AQUILANO, K.; AZMI, A. S.; BHAKTA, D.; BILSLAND, A.; BOOSANI, C. S.; CHEN, S.; CIRIOLO, M. R.; FUJII, H.; GUHA, G.; HALICKA, D.; HELFERICH, W. G.; KEITH, W. N.; MOHAMMED, S. I.; NICCOLAI, E.; YANG, X.; HONOKI, K.; PARSLOW, V. R.; PRAKASH, S.; REZAZADEH, S.; SHACKELFORD, R. E.; SIDRANSKY, D.; TRAN, P. T.; YANG, E. S.; MAXWELL, C. A. Genomic instability in human cancer: Molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition. **Seminars in Cancer Biology**, v. 35, p. S5–S24, 2015.

FERIANI, A.; TIR, M.; MUFTI, A.; CARAVACA, A. M. G.; CONTRERAS, M. M.; TAAMALLI, A.; CARRETERO, A. S.; ALDAWOOD, N.; NAHDI, S.; ALWASEL, S.; HARRATH, A. H.; TLILI, N. HPLC–ESI–QTOF–MS/MS profiling and therapeutic effects of *Schinus terebinthifolius* and *Schinus molle* fruits: investigation of their antioxidant, antidiabetic, anti-inflammatory and antinociceptive properties. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 467–481, 2021A.

FERIANI, A.; TIR, M.; ARAFAH, M.; GÓMEZ-CARAVACA, A. M.; CONTRERAS, M. M.; NAHDI, S.; TAAMALLI, A.; ALLAGUI, M. S.; ALWASEL, S.; SEGURA-CARRETERO, A.; HARRATH, A. H.; TLILI, N. *Schinus terebinthifolius* fruits intake ameliorates metabolic disorders, inflammation, oxidative stress, and related vascular dysfunction, in atherogenic diet-induced obese rats. Insight of their chemical characterization using HPLC-ESI-QTOF-MS/MS. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 269, p. 1–12, 2021B.

FERRAZ, ROSANA P C; BOMFIM, D. S.; CARVALHO, N. C.; SOARES, M. B. P.; SILVA, T. B.; MACHADO, W. J.; PRATA, A. P. N.; COSTA, E. V.; MORAES, V. R. S.; NOGUEIRA, P. C. L.; BEZERRA, D. P. Cytotoxic effect of leaf essential oil of *Lippia gracilis* Schauer (Verbenaceae). **Phytomedicine**, v. 20, n. 7, p. 615–621, 2013A.

FERRAZ, ROSANA P.C.; CARDOSO, G. M. B.; SILVA, T. B. DA; FONTES, J. E. DO N.; PRATA, A. P. DO N.; CARVALHO, A. A.; MORAES, M. O.; PESSOA, C.; COSTA, E. V.; BEZERRA, D. P. Antitumour properties of the leaf essential oil of *Xylopia frutescens* Aubl. (Annonaceae). **Food chemistry**, v. 141, n. 1, p. 196–200, 2013B.

FERREIRA, M. D.; SOUZA NETA, L. C. DE; BRANDÃO, G. C.; SANTOS, W. N. L. DOS. Evaluation of the antimicrobial activity of silver nanoparticles biosynthesized from the aqueous extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi leaves. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, p. 1–14, 2022.

FERREIRA, P. M. P.; FARIAS, D. F.; VIANA, M. P.; SOUZA, T. M.; VASCONCELOS, I. M.; SORAES, B. M.; PESSOA, C.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; CARVALHO, A. F. U. Study of the antiproliferative potential of seed extracts from Northeastern Brazilian plants. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 83, n. 3, p. 1045–1058, 2011.

FONTES, J. E. N.; FERRAZ, R. P. C.; BRITTO, A. C. S.; CARVALHO, A. A.; MORAES, M. O.; PESSOA, C.; COSTA, E. V.; BEZERRA, D. P. Antitumor effect of the essential oil from leaves of *Guatteria pogonopus* (Annonaceae). **Chemistry and Biodiversity**, v. 10, n. 4, p. 722–729, 2013.

FREIRES, I. D. A.; ALVES, L. A.; FERREIRA, G. L. S.; JOVITO, V. D. C.; CASTRO, R. D. DE; CAVALCANTI, A. L. A randomized clinical trial of *Schinus terebinthifolius* mouthwash to treat biofilm-induced gingivitis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1–8, 2013.

GARZOLI, S.; MASCI, V. L.; OVIDI, E.; TURCHETTI, G.; ZAGO, D.; TIEZZI, A. Chemical investigation of a biologically active *Schinus molle* L. leaf extract. **Journal of Analytical Methods in Chemistry**, v. 2019, p. 1–6, 2019.

GHAFOURI-FARD, S.; ABAK, A.; ANAMAG, F. T.; SHOOREI, H.; FATTAHI, F.; JAVADINIA, S. A.; BASIRI, A.; TAHERI, M. 5-Fluorouracil: A narrative review on

the role of regulatory mechanisms in driving resistance to this chemotherapeutic agent. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 1–21, 2021.

GIROLA, N.; FIGUEIREDO, C. R.; FARIAS, C. F.; AZEVEDO, R. A.; FERREIRA, A. K.; TEIXEIRA, S. F.; CAPELLO, T. M.; MARTINS, E. G. A.; MATSUO, A. L.; TRAVASSOS, L. R.; LAGO, J. H. G. Biochemical and biophysical research communications camphene isolated from essential oil of *Piper cernuum* (Piperaceae) induces intrinsic apoptosis in melanoma cells and displays antitumor activity *in vivo*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 467, n. 4, p. 1–7, 2015.

GOIRAND, F.; LEMAITRE, F.; LAUNAY, M.; TRON, C.; CHATELUT, E.; BOYER, J.; BARDOU, M.; SCHMITT, A. How can we best monitor 5-FU administration to maximize benefit to risk ratio? **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 14, n. 12, p. 1303–1313, 2018.

GOMES, F. S.; PROCÓPIO, T. F.; NAPOLEÃO, T. H.; COELHO, L. C. B. B.; PAIVA, P. M. G. Antimicrobial lectin from *Schinus terebinthifolius* leaf. **Journal of Applied Microbiology**, v. 114, n. 3, p. 672–679, 2013.

GUPTA, K.; WALTON, R.; KATARIA, S. P. Cancer Treatment and research communications chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pathogenesis, recommendations and new trends. **Cancer Treatment and Research Communications journal**, v. 26, p. 100278, 2021.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

HAMDAN, D. I.; AL-GENDY, A. A.; EL-SHAZLY, A. M. Chemical composition and cytotoxic activity of the essential oils of *Schinus molle* growing in Egypt. **Journal of pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8, n. 8, p. 779–793, 2016.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer Review Douglas. **Cell**, v. 100, n. 7, p. 57–70, 2000.

HARRIS, B. H. L.; MACAULAY, V. M.; HARRIS, D. A.; KLENERMAN, P.; KARPE, F.; LORD, S. R.; HARRIS, A. L.; BUFFA, F. M. Obesity: a perfect storm for carcinogenesis. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 41, n. 3, p. 491–515, 2022.

HEW, L.; KANDEL, R.; DAVIS, A.; O’SULLIVAN, B.; CATTON, C.; BELL, R. Histological necrosis in soft tissue sarcoma following preoperative irradiation. **Journal of Surgical Oncology**, v. 57, n. 2, p. 111–114, 1994.

HOU, J.; ZHANG, Y.; ZHU, Y.; ZHOU, B.; REN, C.; LIANG, S.; GUO, Y. α -pinene induces apoptotic cell death via caspase activation in Human Ovarian Cancer cells. **Medical Science Monitor**, v. 25, p. 6631–6638, 2019.

HSIEH, S. L.; LI, Y. C.; CHANG, W. C.; CHUNG, J. G.; HSIEH, L. C.; WU, C. C. Induction of necrosis in human liver tumor cells by α -phellandrene. **Nutrition and cancer**, v. 66, n. 6, p. 970–979, 2014.

HUANG, X.; YAN, P.; DING, W.; ZHOU, C.; XU, Q.; LI, M.; YE, L.; CHEN, W. α -

Pinene inhibits the growth of cervical cancer cells through its proapoptotic activity by regulating the miR-34a-5p/Bcl-2 signaling axis. **Drug Development Research**, v. 83, n. 8, p. 1766–1776, 2022.

HUSSEIN, H. S.; SALEM, M. Z. M.; SOLIMAN, A. M. Repellent, attractive, and insecticidal effects of essential oils from *Schinus terebinthifolius* fruits and *Corymbia citriodora* leaves on two whitefly species, *Bemisia tabaci* and *Trialeurodes ricini*. **Scientia Horticulturae**, v. 216, p. 111–119, 2017.

INCA. **Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: 2019.

INCA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 6^a ed. Rio de Janeiro: 2020.

IRRERA, NATASHA; ASCOLA, ANGELA D.; PALLIO, GIOVANNI; BITTO, ALESSANDRA; MANNINO, FEDERICA; ARCORACI, VINCENZO; ROTTURA, MICHELANGELO; IENI, ANTONIO; MINUTOLI, LETTERIA; METRO, DANIELA; VACCARO, MARIO; ALTAVILLA, DOMENICA; SQUADRITO, FRANCESCO. β -Caryophyllene inhibits cell proliferation through a direct modulation of CB2 receptors in glioblastoma cells. **Cancers**, v. 12, n. 4, p. 1–14, 2020.

JENA, S.; RAY, A.; SAHOO, A.; DAS, P. K.; KAMILA, P. K.; KAR, S. K.; NAYAK, S.; PANDA, P. C. Anti-proliferative activity of *Piper trioicum* leaf essential oil based on phytoconstituent analysis, Molecular Docking and *in silico* ADMET approaches. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, v. 26, n. 1, p. 183–190, 2023.

JO, H.; CHA, B.; KIM, H.; BRITO, S.; KWAK, B. M.; KIM, S. T.; BIN, B.-H.; LEE, M.-G. α -Pinene enhances the anticancer activity of Natural Killer cells via ERK/AKT pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 2, p. 656, 2021.

JOHANN, S.; CISALPINO, P. S.; WATANABE, G. A.; COTA, B. B.; SIQUEIRA, E. P. DE; PIZZOLATTI, M. G.; ZANI, C. L.; RESENDE, M. A. DE. Antifungal activity of extracts of some plants used in Brazilian traditional medicine against the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 4, p. 388–396, 2010.

JORGE, A. T. S.; ARROTEIA, K. F.; SANTOS, I. A.; ANDRES, E.; MEDINA, S. P. H.; FERRARI, C. R.; LOURENÇO, C. B.; BIAGGIO, R. M. T. T.; MOREIRA, P. L. *Schinus terebinthifolius* Raddi extract and linoleic acid from *Passiflora edulis* synergistically decrease melanin synthesis in B16 cells and reconstituted epidermis. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 34, n. 5, p. 435–440, 2012.

KUMAR, A.; DEV, K.; SOURIRAJAN, A. Essential oils of *Rosmarinus officinalis* L., *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf., and the phyto-compounds, delta-carene and alpha-pinene mediate cell cycle arrest at G2/M transition in budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **South African Journal of Botany**, v. 141, n. 2, p. 296–305, 2021.

KUSUHARA, M.; MARUYAMA, K.; ISHII, H.; MASUDA, Y.; SAKURAI, K.; TAMAI, E.; URAKAMI, K. A fragrant environment containing α -pinene suppresses tumor growth in mice by modulating the hypothalamus/sympathetic nerve/leptin axis and immune system. **Integrative Cancer Therapies**, v. 19, p. 1–9, 2019.

KUSUHARA, M.; URAKAMI, K.; MASUDA, Y.; ZANGIACOMI, V.; ISHHII, H.; TAI, S.; MARUYAMA, K.; YAMAGUCHI, K. Fragrant environment with α -pinene decreases tumor growth in mice. **Biomedical Research**, v. 33, n. 1, p. 57–61, 2012.

KWEKA, E. J.; NYINDO, M.; MOSHA, F.; SILVA, A. G. Insecticidal activity of the essential oil from fruits and seeds of *Schinus terebinthifolia* Raddi against African malaria vectors. **Parasites and Vectors**, v. 4, n. 1, p. 1–10, 2011.

LASHEN, A.; TOSS, M. S.; ALSALEEM, M.; GREEN, A. R.; MONGAN, N. P.; RAKHA, E. The characteristics and clinical significance of atypical mitosis in breast cancer. **Modern Pathology**, v. 35, n. 10, p. 1341–1348, 2022.

LI, B.; HUANG, Y.; MING, H.; NICE, E. C.; XUAN, R.; HUANG, C. Redox control of the dormant cancer cell life cycle. **Cells**, v. 10, n. 10, p. 1–18, 2021.

LI, R.; YANG, J.-J.; SONG, X.-Z.; WANG, Y.-F.; CORLETT, R. T.; XU, Y.; HU, H. Chemical composition and the cytotoxic, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of the fruit peel essential oil from *Spondias pinnata* (Anacardiaceae) in Xishuangbanna, Southwest China. **Molecules**, v. 25, n. 2, p. 1–13, 2020.

LIMA, M. R. F. DE; LUNA, J. D. S.; SANTOS, A. F. DOS; ANDRADE, M. C. C. DE; SANT'ANA, A. E. G.; GENET, J. P.; MARQUEZ, B.; NEUVILLE, L.; MOREAU, N. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, n. 1–2, p. 137–147, 2006.

LINS, R.; VASCONCELOS, F. H. P.; LEITE, R. B.; COELHO-SOARES, R. S.; BARBOSA, D. N. 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 Medicinais**, v. 15, n. 1, p. 112–120, 2013.

LÓPEZ, P.; FERRARO, G.; ANESINI, C. Comparative antioxidant activity of an extract of *Lithraea molleoides* and an isolated 5-alkyl resorcinol derivative. Effects on the proliferation of normal and tumoral lymphocytes. **Phytotherapy Research**, v. 276, p. 271–276, 2011.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: 2002.

LUCENA, P. L. H. DE; RIBAS FILHO, J. M.; MAZZA, M.; CZECZKO, N. G.; DIETZ, U. A.; CORREA NETO, M. A.; HENRIQUES, G. S.; SANTOS, O. J. DOS; CESCHIN, A. P.; THIELE, E. S. Evaluation of the aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) in the healing process of surgical incision in the bladder of rats. **Acta cirúrgica brasileira**, v. 21, n. Suplemento 2, p. 46–51, 2006.

MARTINELLI, L.; ROSA, J. M.; FERREIRA, C. DOS S. B.; NASCIMENTO, G. M. DA L.; FREITAS, M. S.; PIZATO, L. C.; SANTOS, W. DE O.; PIRES, R. F.; OKURA, M. H.; MALPASS, G. R. P.; GRANATO, A. C. Antimicrobial activity and chemical constituents of essential oils and oleoresins extracted from eight pepper species. **Ciência Rural**, v. 47, n. 5, p. 1–7, 2017.

MATSUO, A. L.; FIGUEIREDO, C. R.; ARRUDA, D. C.; PEREIRA, F. V.; BORIN SCUTTI, J. A.; MASSAOKA, M. H.; TRAVASSOS, L. R.; SARTORELLI, P.; LAGO, J. H. G. α -Pinene isolated from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) induces

apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 411, n. 2, p. 449–454, 29 jul. 2011.

MATSUO, A. L.; FIGUEIREDO, C. R.; ARRUDA, D. C.; PEREIRA, F. V.; SCUTTI, J. A. B.; MASSAOKA, M. H.; TRAVASSOS, L. R.; SARTORELLI, P.; LAGO, J. H. G. α -Pinene isolated from *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) induces apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 411, n. 2, p. 449–454, 2011.

MBAOJI, F. N.; BEHNISCH-CORNWELL, S.; EZIKE, A. C.; NWORU, C. S.; BEDNARSKI, P. J. Pharmacological evaluation of the anticancer activity of extracts and fractions of *Lannea barteri* Oliv. **Molecules**, v. 25, n. 4, p. 1–19, 2020.

MEIRELES, D. R. P. *et al.* Toxicity and antitumor efficacy of *Croton polyandrus* oil against ehrlich ascites carcinoma cells. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 26, n. 6, p. 751–758, 2016.

MELO JÚNIOR, E. J. M.; RAPOSO, M. J.; LISBOA NETO, J. A.; DINIZ, M. F. A.; MARCELINO JÚNIOR, C. A. C.; SANT'ANA, A. E. G. Medicinal plants in the healing of dry socket in rats: Microbiological and microscopic analysis. **Phytomedicine**, v. 9, n. 2, p. 109–116, 2002.

MELO, M. C. S. C.; GADELHA, D. N. B.; OLIVEIRA, T. K. B.; BRANDT, C. T. Alcohol extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) as a local antimicrobial agent in severe autogenously fecal peritonitis in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 29, n. SUPPL. 1, p. 52–56, 2014.

MIRIAN, M.; BEHROOEIAN, M.; GHANADIAN, M.; DANA, N.; SADEGHI-ALIABADI, H. Cytotoxicity and antiangiogenic effects of *Rhus coriaria*, *Pistacia vera* and *Pistacia khinjuk* oleoresin methanol extracts. **School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 3, p. 233–240, 2015.

MONTANARI, R. M.; BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; SILVA, C. J.; ANDRADE, N. J.; ISMAIL, F. M. D.; BARBOSA, M. C. A. Exposure to Anacardiaceae volatile oils and their constituents induces lipid peroxidation within food-borne bacteria cells. **Molecules**, v. 17, n. 8, p. 9728–9740, 2012.

MORAIS, L. A. S. Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais. **Horticultura Brasileira**, v. 27, n. 2, p. 4050–4063, 2009.

MORTEZAEE, K.; MAJIDPOOR, J. Key promoters of tumor hallmarks. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 1, p. 45–58, 2022.

MORTON, J. F. Brazilian pepper : Its impact on people, animals and the environment. **Economic Botany**, v. 32, n. 4, p. 353–359, 1978.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55–63, 1983.

MOURA-COSTA, G. F.; NOCCHI, S. R.; CEOLE, L. F.; MELLO, J. C. P. D.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P.; TEMPONI, L. G.; UEDA-NAKAMURA, T. Antimicrobial activity of plants used as medicinals on an indigenous reserve in Rio das Cobras, Paraná, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, n. 2, p. 631–638,

2012.

MOURA, A. P. G. *et al.* Essential oil from fruit of *Xylopia langsdorffiana*: antitumour activity and toxicity. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 12, p. 3093–3102, 2016.

MUDD, T. W. J.; KHALID, M.; GUDDATI, A. K. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. **American Journal of Cancer Research**, v. 11, n. 4, p. 1132–1147, 2021.

NASCIMENTO, A. F. DO; CAMARA, C. A. G. DA; MORAES, M. M. DE; RAMOS, C. S. Essential oil composition and acaricidal activity of *Schinus terebinthifolius* from Atlantic forest of Pernambuco, Brazil against *Tetranychus urticae*. **Natural Product Communications**, v. 7, n. 1, p. 129–132, 2012.

NEMETH, D. V.; BALDINI, E.; SORRENTI, S.; D'ANDREA, V.; BELLINI, M. I. Cancer metabolism and ischemia-reperfusion injury: Two sides of the same coin. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 17, 2022.

NENAAH, G. E.; ALMADIY, A. A.; AL-ASSIUTY, B. A.; MAHNASHI, M. H. 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**, v. 78, n. 3, p. 1035–1047, 2022.

NOCCHI, S. R.; MOURA-COSTA, G. F.; NOVELLO, C. R.; RODRIGUES, J.; LONGHINI, R.; MELLO, J. C. P. DE; DIAS FILHO, B. P.; NAKAMURA, C. V.; UEDA-NAKAMURA, T. *In vitro* cytotoxicity and anti-herpes Simplex Virus Type 1 activity of hydroethanolic extract, fractions, and isolated compounds from stem bark of *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Pharmacognosy Magazine**, v. 12, n. 46, p. 160–164, 2016.

NUNES-NETO, P. A.; PEIXOTO-SOBRINHO, T. J. D. S.; SILVA JÚNIOR, E. D. DA; SILVA, J. L. DA; OLIVEIRA, A. R. D. S.; PUPO, A. S.; ARAÚJO, A. V.; COSTA-SILVA, J. H. DA; WANDERLEY, A. G. 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**, v. 2017, p. 1–10, 2017.

NUNES, J. A. T.; RIBAS-FILHO, J. M.; MALAFAIA, O.; CZECHKO, N. G.; INÁCIO, C. M.; NEGRÃO, A. W.; LUCENA, P. L. H. DE; MOREIRA, H.; WAGENFUHR, J.; CRUZ, J. D. J. Avaliação do efeito do extrato hidroalcoólico de *Schinus terebinthifolius* raddi (Aroeira) no processo de cicatrização da linea alba de ratos. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 21, n. SUPPL.3, p. 8–15, 2006.

OLIVEIRA, M. B. S.; VALENTIM, I. B.; ROCHA, T. S.; SANTOS, J. C.; PIRES, K. S. N.; TANABE, E. L. L.; BORBELY, K. S. C.; BORBELY, A. U.; GOULART, M. O. F. *Schinus terebinthifolius* Raddi extracts: From sunscreen activity toward protection of the placenta to Zika virus infection, new uses for a well-known medicinal plant. **Industrial Crops and Products**, v. 152, p. 1–13, 2020.

OLIVEIRA, O. A.; FERREIRA, S. R.; RIBEIRO, E. DA S.; FERREIRA, A. T. S.; PERALES, J.; FERNANDES, K. V. S.; OLIVEIRA, A. E. A. Deleterious effects of *Schinus terebinthifolius* Raddi seed flour on Cowpea weevil, *Callosobruchus maculatus*

(F.), larval development. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 183, p. 1–10, 2022.

OLIVEIRA, V. S. DE; AUGUSTA, I. M.; BRAZ, M. V. DA C.; RIGER, C. J.; PRUDÊNCIO, E. R.; SAWAYA, A. C. H. F.; SAMPAIO, G. R.; TORRES, E. A. F. DA S.; SALDANHA, T. Aroeira fruit (*Schinus terebinthifolius* Raddi) as a natural antioxidant: Chemical constituents, bioactive compounds and *in vitro* and *in vivo* antioxidant capacity. **Food Chemistry**, v. 315, p. 1–8, 2020.

OSTOVAN, M.; ANBARDAR, M. H.; KHAZRAEI, H.; KHODABANDEH, Z.; SHAMSDIN, S. A.; KHODAEI, M. A.; TORBATI, M. The short-term effects of *Pistacia Lentiscus* oil and sesame oil on liver and kidney pathology of rats and human cancer cell lines. **Galen Medical Journal**, v. 9, p. 1–9, 2020.

PASBAN-ALIABADI, H.; SOBHANI, V.; ESMAEILI-MAHANI, S.; NAJAFIPOUR, H.; ASKARI, A.; JALALIAN, H. Effects of baneh (*Pistacia atlantica*) gum on Human Breast Cancer Cell Line (MCF-7) and its interaction with anticancer drug doxorubicin. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 4, p. 1959–1966, 2019.

PEREIRA, E. M. R.; GOMES, R. T.; FREIRE, N. R.; AGUIAR, E. G.; BRANDÃO, M. D. G. L.; SANTOS, V. R. *In vitro* antimicrobial activity of Brazilian medicinal plant extracts against pathogenic microorganisms of interest to dentistry. **Planta Medica**, v. 77, n. 4, p. 401–404, 2011.

PINHEIRO-NETO, FLAVIANO RIBEIRO; LOPES, EVERTON MORAES; ACHA, BORIS TIMAH; GOMES, LAÉRCIO DA SILVA; DIAS, WILLIAN AMORIM; REIS-FILHO, ANTONIO CARLOS; LEAL, BIANCA DE SOUSA; RODRIGUES, DÉBORA CAROLINE DO NASCIMENTO; SILVA, JURANDY DO NASCIMENTO; DITZ, DALTON; FERREIRA, PAULO MICHEL PINHEIRO; ALMEIDA, REGINA DE CASTRO. α -Phellandrene exhibits antinociceptive and tumor-reducing effects in a mouse model of oncologic pain. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 418, p. 115497, 2021.

PRATTI, D. L. A.; RAMOS, A. C.; SCHERER, R.; CRUZ, Z. M. A.; SILVA, A. G. Mechanistic basis for morphological damage induced by essential oil from Brazilian pepper tree, *Schinus terebinthifolia*, on larvae of *Stegomyia aegypti*, the dengue vector. **Parasites and Vectors**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2015.

PROCÓPIO, T. F.; FERNANDES, K. M.; PONTUAL, E. V.; XIMENES, R. M.; OLIVEIRA, A. R. C. DE; SOUZA, C. D. S.; MELO, A. M. M. D. A.; NAVARRO, D. M. D. A. F.; PAIVA, P. M. G.; MARTINS, G. F.; NAPOLEÃO, T. H. *Schinus terebinthifolius* leaf extract causes midgut damage, interfering with survival and development of *Aedes aegypti* larvae. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, p. 1–19, 2015.

QUEIRES, L. C. S.; FAUVEL-LAFÈVE, F.; TERRY, S.; TAILLE, A. D. LA; KOUYOUMDJIAN, J. C.; CHOPIN, D. K.; VACHEROT, F.; RODRIGUES, L. E. A.; CRÉPIN, M. Polyphenols purified from the Brazilian aroeira plant (*Schinus terebinthifolius*, Raddi) induce apoptotic and autophagic cell death of DU145 cells. **Anticancer research**, v. 26, p. 379–388, 2006.

QUINTANS, JULLYANA DE S. S.; SOARES, BRUNO M.; FERRAZ, ROSANA P. C.; OLIVEIRA, ALLAN C. A.; DA SILVA, THANANY B.; MENEZES, LEOCILEY

R. A.; SAMPAIO, MARÍLIA F. C.; PRATA, ANA PAULA DO N.; MORAES, MANOEL O.; PESSOA, CLAUDIA; ANTONIOLLI, ANGELO R.; COSTA, EMMANOEL V.; BEZERRA, DANIEL P. Chemical constituents and anticancer effects of the essential oil from leaves of *Xylopia laevigata*. **Planta Medica**, v. 79, p. 123–130, 2013.

RAMOS, E. H. S.; MORAES, M. M.; NERYS, L. L. D. A.; NASCIMENTO, S. C.; MILITÃO, G. C. G.; FIGUEIREDO, R. C. B. Q. DE; CÂMARA, C. A. G.; SILVA, T. G. Chemical composition, leishmanicidal and cytotoxic activities of the essential oils from *Mangifera indica* L. var. Rosa and Espada. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–9, 2014.

RAVI, S.; ALENCAR, A. M.; ARAKELYAN, J.; XU, W.; STAUBER, R.; WANG, C.-C. I.; PAPYAN, R.; GHAZARYAN, N.; PEREIRA, R. M. An Update to Hallmarks of Cancer. **Cureus**, v. 2011, n. 5, p. 1–16, 2022.

REBELATTO, E. A.; RODRIGUES, L. G. G.; RUDKE, A. R.; ANDRADE, K. S.; FERREIRA, S. R. S. Sequential green-based extraction processes applied to recover antioxidant extracts from pink pepper fruits. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 166, p. 1–9, 2020.

REBOREDO-RODRÍGUEZ, P. *et al.* Effect of *Pistachio kernel* extracts in MCF-7 breast cancer cells: Inhibition of cell proliferation, induction of ROS production, modulation of glycolysis and of mitochondrial respiration. **Journal of Functional Foods**, v. 45, p. 155–164, 2018.

RITTER, J. M.; FLOWER, R.; HENDERSON, G.; LOKE, Y. K.; MACEWAN, D.; RANG, H. P. **Rang & Dale's Pharmacology**. 9^a ed. London: 2018.

ROCHA, P. DOS S. DA; BOLETI, A. P. DE A.; VIEIRA, M. DO C.; CAROLLO, C. A.; SILVA, D. B. DA; ESTEVINHO, L. M.; SANTOS, E. L. DOS; SOUZA, K. DE P. Microbiological quality, chemical profile as well as antioxidant and antidiabetic activities of *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Comparative Biochemistry and Physiology, Part C**, v. 220, p. 36–46, 2019.

ROCHA, P. DOS S. DA; CAMPOS, J. F.; NUNES-SOUZA, V.; VIEIRA, M. DO C.; BOLETI, A. P. DE A.; RABELO, L. A.; SANTOS, E. L. DOS; SOUZA, K. DE P. Antioxidant and protective effects of *Schinus terebinthifolius* Raddi against doxorubicin-induced toxicity. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 184, n. 3, p. 869–884, 2018.

ROSAS, E. C.; CORREA, L. B.; PÁDUA, T. D. A.; COSTA, T. E. M. M.; MAZZEI, J. L.; HERINGER, A. P.; BIZARRO, C. A.; KAPLAN, M. A. C.; FIGUEIREDO, M. R.; HENRIQUES, M. G. Anti-inflammatory effect of *Schinus terebinthifolius* Raddi hydroalcoholic extract on neutrophil migration in zymosan-induced arthritis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 175, p. 490–498, 2015.

ROY, D.; SHENG, G. Y.; HERVE, S.; CARVALHO, E.; MAHANTY, A.; YUAN, S.; SUN, L. Interplay between cancer cell cycle and metabolism: Challenges, targets and therapeutic opportunities. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 89, p. 288–296, 2017.

SALEM, M. Z. M.; EL-HEFNY, M.; ALI, H. M.; ELANSARY, H. O.; NASSER, R.

A.; EL-SETTAWY, A. A. A.; SHANHOREY, N. EL; ASHMAWY, N. A.; SALEM, A. Z. M. Antibacterial activity of extracted bioactive molecules of *Schinus terebinthifolius* ripened fruits against some pathogenic bacteria. **Microbial Pathogenesis**, v. 120, p. 119–127, 2018.

SALLES, TIAGO S.; MENESES, MARCELO D. F.; YAMAMOTO, KRISTIE A.; SÁ-GUIMARÃES, THAYANE E.; CALDAS, LUCIO AYRES; SILVA, JESSICA H. S.; FERREIRA, POLIANNA DA SILVA; AMARAL, ANA CLAUDIA F.; VENTURA, JOSÉ A.; AZEVEDO, RENATA CAMPOS; KUSTER, RICARDO M.; SOARES, MÁRCIA R.; FERREIRA, DAVIS F. Chemical composition and anti-Mayaro virus activity of *Schinus terebinthifolius* fruits. **VirusDisease**, v. 32, n. 3, p. 526–534, 2021.

SANTANA, J. S.; SARTORELLI, P.; GUADAGNIN, R. C.; MATSUO, A. L.; FIGUEIREDO, C. R.; SOARES, M. G.; SILVA, A. M. DA; LAGO, J. H. G. Essential oils from *Schinus terebinthifolius* leaves chemical composition and in vitro cytotoxicity evaluation. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 10, p. 1248–1253, 2012.

SANTOS CAVALCANTI, A. DOS; ALVES, M. DE S.; SILVA, L. C. P. DA; PATROCÍNIO, D. D. S.; SANCHES, M. N.; CHAVES, D. S. DE A.; SOUZA, M. A. A. DE. Volatiles composition and extraction kinetics from *Schinus terebinthifolius* and *Schinus molle* leaves and fruit. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 25, n. 4, p. 356–362, 2015.

SANTOS, O. J. DOS; BARROS-FILHO, A. K. D.; MALAFAIA, O.; RIBAS-FILHO, J. M.; SANTOS, R. H. P.; SANTOS, R. A. P. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) no processo de cicatrização de gastrorrafias em ratos. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 25, n. 3, p. 140–146, 2012.

SAXENA, S.; ZOU, L. Hallmarks of DNA replication stress. **Molecular Cell**, v. 82, n. 12, p. 2298–2314, 2022.

SCHEIBE, C. L.; RIBAS-FILHO, J. M.; CZECZKO, N. G.; MALAFAIA, O.; BARBOZA, L. E. D.; RIBAS, F. M.; WENDLER, E.; TORRES, O.; LOVATO, F. C.; SCAPINI, J. G. S. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) and *Orbignya phalerata* mart. (Babassu) effect in cecorrahphy healing in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 31, n. 6, p. 402–410, 2016.

SCHEID, T.; MORAES, M. S.; HENRIQUES, T. P.; RIFFEL, A. P. K.; BELLÓ-KLEIN, A.; POSER, G. L. VON; ETHUR, E. M.; PARTATA, W. A. Effects of methanol fraction from leaves of *Schinus terebinthifolius* Raddi on nociception and spinal-cord oxidative biomarkers in rats with neuropathic pain. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 1–11, 2018.

SCHMOURLO, G.; MENDONÇA-FILHO, R. R.; ALVIANO, C. S.; COSTA, S. S. Screening of antifungal agents using ethanol precipitation and bioautography of medicinal and food plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 96, n. 3, p. 563–568, 2005.

SENGA, S. S.; GROSE, R. P. Hallmarks of cancer—the new testament. **Open Biology**, v. 11, p. 1–20, 2021.

SETHY, C.; KUNDU, C. N. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition.

Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 137, p. 111285, 2021.

SHARMA, M.; GREWAL, K.; JANDROTIA, R.; BATISH, D. R.; SINGH, H. P.; KOHLI, R. K. Essential oils as anticancer agents: Potential role in malignancies, drug delivery mechanisms, and immune system enhancement. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112514, 2022.

SHARMA, P. R.; MONDHE, D. M.; MUTHIAH, S.; PAL, H. C.; SHAHI, A. K.; SAXENA, A. K.; QAZI, G. N. Anticancer activity of an essential oil from *Cymbopogon flexuosus*. **Chemico-Biological Interactions**, v. 179, n. 2–3, p. 160–168, 2009.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; FUCHS, H. E.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2022. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 1, p. 7–33, 2022.

SILVA-LUZ, C. L.; PIRANI, J. R.; PELL, S. K.; MITCHELL, J. D. **Anacardiaceae in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB15471>>. Acesso em: 11 fev. 2023.

SILVA, A. B.; SILVA, T.; FRANCO, E. S.; RABELO, S. A.; LIMA, E. R.; MOTA, R. A.; CÂMARA, C. A. G. DA; PONTES-FILHO, N. T.; LIMA-FILHO, J. V. Antibacterial activity, chemical composition, and cytotoxicity of leaf's essential oil from Brazilian pepper tree (*Schinus terebinthifolius*, Raddi). **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, n. 1, p. 158–163, 2010.

SILVA, B. G. DA; FILETI, A. M. F.; FOGLIO, M. A.; RUIZ, A. L. T. G.; VIEIRA E ROSA, P. DE T. Supercritical carbon dioxide extraction of compounds from *Schinus terebinthifolius* Raddi fruits: Effects of operating conditions on global yield, volatile compounds, and antiproliferative activity against human tumor cell lines. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 130, p. 10–16, 2017A.

SILVA, B. G. DA; FOGLIO, M. A.; VIEIRA E ROSA, P. DE T.; TARANTO, O. P.; FILETI, A. M. F. Optimization of hydrodistillation and *in vitro* anticancer activity of essential oil from *Schinus terebinthifolius* Raddi fruits. **Chemical Engineering Communications**, v. 206, n. 5, p. 619–629, 2019.

SILVA, M. M.; IRIGUCHI, E. K. K.; KASSUYA, C. A. L.; VIEIRA, M. DO C.; FOGLIO, M. A.; CARVALHO, J. E. DE; RUIZ, A. L. T. G.; SOUZA, K. DE P.; FORMAGIO, A. S. N. *Schinus terebinthifolius*: Phenolic constituents and *in vitro* antioxidant, antiproliferative and *in vivo* anti-inflammatory activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 4, p. 445–452, 2017B.

SOARES, D. G. DE S.; OLIVEIRA, C. B.; PAULO, M. DE Q.; CARVALHO, M. DE F. F. P.; PADILHA, W. W. N. Clinical and microbiological evaluation of the treatment of denture stomatitis with *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) tincture. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 10, n. 3, p. 365–370, 2010.

SOBRAL, M. V.; XAVIER, A. L.; LIMA, T. C.; SOUSA, D. P. DE. Antitumor activity of monoterpenes found in essential oils. **Scientific World Journal**, v. 2014, 2014.

SOUZA, D. R.; ZANINI, S. F.; MUSSI, J. M. S.; MARTINS, J. D.; FANTUZZI, E.; ZANINI, M. S. Óleo de aroeira vermelha e de suplementação de vitamina E em substituição aos promotores de crescimento sobre a microbiota intestinal de frangos de corte. **Ciencia Rural**, v. 43, n. 12, p. 2228–2233, 2013.

SOUZA, T. G. DOS S.; SILVA, M. M. DA; FEITOZA, G. S.; ALCÂNTARA, L. F. DE M.; SILVA, M. A. DA; OLIVEIRA, A. M. DE; AGUIAR, J. C. R. DE O. F. DE; NAVARRO, D. M. DO A. F.; AGUIAR JUNIOR, F. C. A. DE; SILVA, M. V. DA; CHAGAS, C. A. Biological safety of *Syagrus coronata* (Mart.) Becc. Fixed oil: Cytotoxicity, acute oral toxicity, and genotoxicity studies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 272, p. 113941, 2021.

SOYSA, P.; JAYARTHNE, P.; RANATHUNGA, I. Water extract of *Semecarpus parvifolia* Thw. leaves inhibits cell proliferation and induces apoptosis on HEP-2 cells. **BMC Complementary Alternative Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2018.

SUN, Y.; LIU, Y.; MA, X.; HU, H. The influence of cell cycle regulation on chemotherapy. **International Journal of Molecular Sciences**, p. 1–25, 2021.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

SUTANDYO, N. Nutritional Carcinogenesis. **Acta Medica Indonesiana Indonesian Journal of Internal Medicine**, v. 42, n. 1, p. 36–42, 2010.

TABANCA, N.; NALBANTSOY, A.; KENDRA, P. E.; DEMIRCI, F.; DEMIRCI, B. Chemical characterization and biological activity of the mastic gum essential oils of *Pistacia lentiscus*. **Molecules**, v. 25, n. 9, p. 1–19, 2020.

TAIRA, J.; TAMASHIRO, M.; NAKA, K.; GAKIYA, S.; TAIRA, K. Initial defensive secretory compounds emitted from the live millipede and the induction of apoptotic cell death. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 8222, 2021.

TALIB, W. H.; DAOUD, S.; MAHMOD, A. I.; HAMED, R. A.; AWAJAN, D.; ABUARAB, S. F.; ODEH, L. H.; KHATER, S.; KURY, L. T. AL. Plants as a source of anticancer agents: From bench to bedside. **Molecules**, v. 27, n. 15, 2022.

TANIH, N. F.; NDIP, R. N. The acetone extract of *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae) possesses antiproliferative and apoptotic potential against Human Breast Cancer cell lines (MCF-7). **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.

TLILI, N.; YAHIA, Y.; FERIANI, A.; LABIDI, A.; GHAZOUANI, L.; NASRI, N.; SAADAOU, E.; KHALDI, A. *Schinus terebinthifolius* vs *Schinus molle*: A comparative study of the effect of species and location on the phytochemical content of fruits. **Industrial Crops and Products**, v. 122, p. 559–565, 2018.

TODIRASCU-CIORNEA, E.; EL-NASHAR, H. A. S.; MOSTAFA, N. M.; ELDAHSHAN, O. A.; BOIANGIU, R. S.; DUMITRU, G.; HRITCU, L.; SINGAB, A. N. B. *Schinus terebinthifolius* essential oil attenuates scopolamine-induced memory deficits via cholinergic modulation and antioxidant properties in a zebrafish model. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, p. 1–11, 2019.

ULIANA, M. P.; FRONZA, M.; SILVA, A. G. DA; VARGAS, T. S.; ANDRADE, T. U. DE; SCHERER, R. Composition and biological activity of Brazilian rose pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi) leaves. **Industrial Crops and Products**, v. 83, p. 235–240, 2016.

VARELA-RODRÍGUEZ, L.; SÁNCHEZ-RAMÍREZ, B.; RODRÍGUEZ-REYNA, I. S.; ORDAZ-ORTIZ, J. J.; CHÁVEZ-FLORES, D.; SALAS-MUÑOZ, E.; OSORIO-TRUJILLO, J. C.; RAMOS-MARTÍNEZ, E.; TALAMÁS-ROHANA, P. Biological and toxicological evaluation of *Rhus trilobata* Nutt. (Anacardiaceae) used traditionally in Mexico against cancer. **BMC Complementary Alternative Medicine**, v. 19, n. 153, p. 1–18, 2019.

VARELA-RODRÍGUEZ, L.; VARELA-RODRÍGUEZ, B.; SAENZ-PARDO-REYES, E.; ORDAZ-ORTIZ, J. J.; CASTELLANOS-MIJANGOS, R. D.; HERNÁNDEZ-RAMÍREZ, V. I.; CERDA-GARCÍA-ROJAS, C. M.; GONZÁLEZ-HORTA, C.; TALAMÁS-ROHANA, P. Antineoplastic activity of *Rhus trilobata* Nutt. (Anacardiaceae) against ovarian cancer and identification of active metabolites in this pathology. **Plants**, v. 10, n. 10, p. 1–15, 2021.

VIEIRA, D. R. P.; AMARAL, F. M. M.; MACIEL, M. C. G.; NASCIMENTO, F. R. F.; LIBÉRIO, S. A.; RODRIGUES, V. P. Plant species used in dental diseases: Ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 3, p. 1441–1449, 2014.

VISWANATHAN, T.; LANG, C. C.; PETTY, R. D.; BAXTER, M. A. Cardiotoxicity and Chemotherapy — The role of precision medicine. **Diseases**, v. 9, n. 4, p. 1–12, 2021.

XAVIER, ALINE L.; PITA, JOAO CARLOS L. R.; BRITO, MONALISA T.; MEIRELES, DEBORAH R. P.; TAVARES, JOSEAN F.; SILVA, MARCELO S.; MAIA, JOSE GUILHERME S.; ANDRADE, ELOISA H. A.; DINIZ, MARGARETH F. F. M.; SILVA, TERESINHA G.; PESSOA, HILZETH L. F.; SOBRAL, MARIANNA V. Chemical composition, antitumor activity, and toxicity of essential oil from the leaves of *Lippia microphylla*. **Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences**, v. 70, n. 5–6, p. 129–137, 2015.

XING, F.; HU, Q.; QIN, Y.; XU, J.; ZHANG, B.; YU, X.; WANG, W. The relationship of redox with Hallmarks of Cancer: The importance of homeostasis and context. **Frontiers in Oncology**, v. 12, n. April, p. 1–21, 2022.

YE, Z.; LIANG, Z.; MI, Q.; GUO, Y. Limonene terpenoid obstructs human bladder cancer cell (T24 cell line) growth by inducing cellular apoptosis, caspase activation, G2/M phase cell cycle arrest and stops cancer metastasis. **Journal of Balkan Union of Oncology**, v. 25, n. 1, p. 280–285, 2020.

YOLANDE, F. N.; SAYANTAN, B.; PARAMITA, G.; DEBLINA, S.; SIMPLICE, M. R.; CHRISTOPHER, T. B.; NABENDU, M. Cytotoxic effect of *Spondias cytherea* fruit extract in murine melanoma model *in vivo* and *in vitro*. **Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology**, v. 37, n. 3, p. 231–240, 2018.

ZAHARAN, H. E. D. M.; ABOU-TALEB, H. K.; ABDELGALEIL, S. A. M. Adulticidal, larvicidal and biochemical properties of essential oils against *Culex pipiens* L. **Journal of Asia-Pacific Entomology**, v. 20, n. 1, p. 133–139, 2017.

ZHAO, Y.; CHEN, R.; WANG, Y.; YANG, Y. α -Pinene inhibits Human Prostate Cancer growth in a mouse xenograft model. **Chemotherapy**, v. 63, n. 1, p. 1–7, 2018.

ANEXOS

Anexo A – Registro de um espécime de *Schinus terebinthifolia* Raddi depositado no ASE-Herbário da Universidade Federal de Sergipe.

07/02/2023 19:46 ++speciesLink network

contact · help · updates  Login · English

specieslink New uses for speciesLink?
We would like to hear you. [Register your opinion.](#)

 FILTERS  RECORDS  INVENTORY  MAP  IMAGES  NUMBERS

 DUPLICATES  DOWNLOAD  HOW TO CITE

Fill in the necessary filters and click on one of the options above to search and view the results in the chosen format

1 records ↕ year collected



PLANTAE MAGNOLIOPHYTA ANACARDIACEAE
***Schinus terebinthifolia* Raddi.** **Ident:** Graça, AS 11/06/2018
ASE 39748 Collect: Graça, AS 1 11/06/2018.
Loc: Margens do rio Poxim, São Cristóvão, Sergipe, Brasil **barcode:** ASE0041913.
Coord. orig.: [lat: -10.920778 long: -37.103306 WGS84] 
Notes: Árvore perenifólia, com 5-7 metros de altura; caule lenhoso e ramificação simpodial, com casa grosseira de cor marrom. Folhas perenes, imparipinadas, com coloração esverdeada e aroma forte característico. Frutos vermelhos quando madur
Basis of record: PreservedSpecimen

- Taxonomic status: accepted, Flora do Brasil 2020
- Classificação GBIF
 Plantae » Tracheophyta » Magnoliopsida » Sapindales » Anacardiaceae » *Schinus terebinthifolia* Raddi species accepted

Land use and coverage - MapBiomas Col. 7 (1985 - 2021)

1 ASE - Herbário da Universidade Federal de Sergipe ■ details
■ new annotation

1 records ↕ year collected

(coll_codes:ASE) AND (catalognumber:39748) AND (coll_ids:164) in 0.088s 07-Feb-2023 19:46:31 

Anexo B – Registro de patrimônio genético cadastrado no SisGen para fins de pesquisa científica.



**Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO**

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso

Cadastro nº A322F4B

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético/CTA, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **A322F4B**
 Usuário: **Universidade Federal de Sergipe**
 CPF/CNPJ: **13.031.547/0001-04**
 Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético/CTA**
 Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Schinus terebinthifolius Raddi
flora local

Fonte do CTA

CTA de origem não identificável

Título da Atividade: **Avaliação da atividade antitumoral do óleo de folhas de Schinus terebinthifolius.Raddi**

Equipe

Charles dos Santos Estevam	Universidade Federal de Sergipe
Ariel de Souza Graça	UFS
Carla Lins Vasconcelos	UFS
Andrea Yu Kwan Villar Shan	UFS

Data do Cadastro: **13/10/2018 21:04:04**
 Situação do Cadastro: **Concluído**



Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **11:18 de 05/11/2018**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
 DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
 E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
 ASSOCIADO - **SISGEN**

Anexo C – Certificado de aprovação de estudo envolvendo animais para fins de pesquisa científica do Comitê de Ética em Pesquisa Animal.

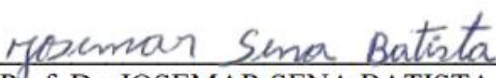


**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
COORDENAÇÃO DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM ANIMAIS (CEPA)**

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “**ESTUDO ANTITUMORAL E CARDIOPROTETOR DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE *Schinusterebinthifolius* RADDI**”, registrada com o nº **14/2019**, sob a responsabilidade do **Prof. Dr. Charles dos Santos Estevam** que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Universidade Federal de Sergipe, em reunião de **03/09/2019**.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Início: 25/10/2019, Término: 01/07/2022
Espécie/linhagem/raça	Camundongo heterogênico/ <i>Swiss</i> Ratos heterogênico/ <i>Wistar</i>
Nº de animais	Camundongo heterogênico - 580 Ratos heterogênico - 320
Peso/Idade	Camundongo heterogênico: 25 - 30g/ 21dias Ratos heterogênico: 250 – 300g/ 2 – 3 meses
Sexo	M
Origem	Biotério Setorial do Departamento de Fisiologia da UFS


 Prof. Dr. JOSEMAR SENA BATISTA
 Coordenador do CEPA/UFS

Anexo D – Espécimes de tumores retirados dos animais.

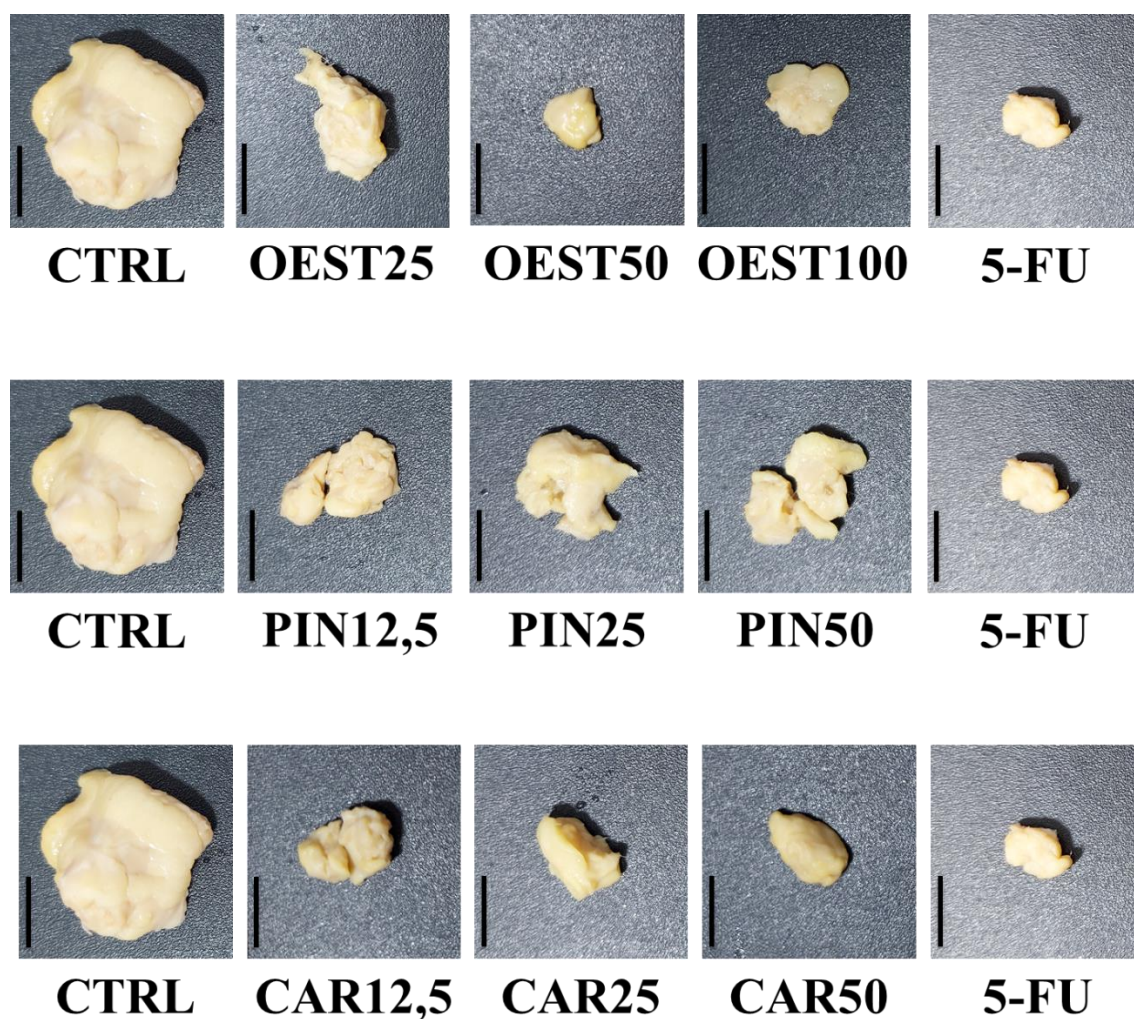


Figura 38: Tumores dos animais em animais tratados com óleo essencial de folhas de *S. terebinthifolia* (OEST), α -pineno ou 3-careno, por 07 dias. **Legendas:** Traço preto representa 1 cm. CTRL: animais tratados com DMSO 2%. 5-FU: 25 mg/kg de 5-Fluorouracil. OEST25: 25 mg/kg de OEST. OEST50: 50 mg/kg de OEST. PIN12: 12,5 mg/kg de α -pineno. PIN25: 25 mg/kg de α -pineno. PIN50: 50 mg/kg de α -pineno. CAR12: 12,5 mg/kg de 3-careno. CAR25: 25 mg/kg de 3-careno. CAR50: 50 mg/kg de 3-careno.