

## AÇÕES FARMACOLÓGICAS DO $\alpha$ -PINENO E $\beta$ -PINENO

### PHARMACOLOGICAL ACTIONS OF $\alpha$ -PINENE AND $\beta$ -PINENE

Rebecca Rhuanny Tolentino Limeira<sup>I\*</sup>, Kilma Gabrielle Barbosa Pimentel<sup>II</sup>, Narlize Silva Lira Cavalcante<sup>III</sup>,  
Deysiane Oliveira Brandão<sup>IV</sup>, Fernando José de Lima Ramos Júnior<sup>V</sup>

**Resumo.** As plantas medicinais têm contribuído fortemente para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Entre os produtos naturais com potencial terapêutico, destacam-se os óleos essenciais (OEs) que são obtidos de produtos vegetais, devido à sua diversidade de atividades biológicas. Os pinenos são alguns dos componentes químicos presentes nos óleos essenciais, destacando-se o alfa ( $\alpha$ -pineno) e o beta-pineno ( $\beta$ -pineno). Este artigo teve como objetivo reunir evidências científicas que confirmem as ações farmacológicas do  $\alpha$ -pineno e  $\beta$ -pineno. O método teve como base pesquisas bibliográficas em dois periódicos, BVS e SciELO, no período de 2018 a 2023, utilizando uma busca individual dos descritores “alfa-pineno” e “beta-pineno”. Inicialmente, foram obtidos 327 artigos sobre  $\alpha$ -pineno. Após aplicação dos critérios de inclusão, 28 foram selecionados sobre  $\alpha$ -pineno para esta revisão. Para  $\beta$ -pineno foram encontrados 184 artigos, sendo 06 selecionados para o estudo, conforme metodologia proposta. As principais propriedades farmacológicas apontadas na literatura para o  $\alpha$ -pineno foram: atividade antibacteriana, antitumoral, neuroprotetora, antioxidante, anti-inflamatória, antinociceptiva, antifúngica, gastroprotetora, ansiolítica, sedativa, imunomoduladora, antiapoptótica e anticonvulsivante. E para o  $\beta$ -pineno observou-se nos artigos que compuseram o estudo, que as respectivas atividades farmacológicas foram: hipoglicêmicos, hipolipêmicos, anti-inflamatória, antiviral, antioxidante, antifúngica e anticonvulsivante. Diante do exposto, este estudo contribuiu para enfatizar a importância e a necessidade de novas pesquisas fármaco-biológicas relacionadas ao uso do  $\alpha$ -pineno e  $\beta$ -pineno, visto que têm sido amplos os relatos na literatura de seu uso para fins terapêuticos e tratamentos alternativos.

**Palavras-chave:** Plantas Medicinais; Óleos essenciais; Monoterpenos.

**Abstract.** Medicinal plants have contributed significantly to the development of new therapeutic strategies. Among the natural products with therapeutic potential, essential oils (EOs) that are obtained from plant products stand out due to their diversity of biological activities. Pinenes are some of the chemical components present in essential oils, with emphasis on alpha ( $\alpha$ -pinene) and beta-pinene ( $\beta$ -pinene). This article aimed to gather scientific evidence that confirms the pharmacological actions of  $\alpha$ -pinene and  $\beta$ -pinene. The method was based on bibliographic research in two journals, BVS and SciELO, from 2018 to 2023, using an individual search for the descriptors “alpha-pinene” and “beta-pinene”. Initially, 327 articles on  $\alpha$ -pinene were obtained. After applying the inclusion criteria, 28 were selected on  $\alpha$ -pinene for this review. For  $\beta$ -pinene, 184 articles were found, of which 6 were selected for the study, according to the proposed methodology. The main pharmacological properties indicated in the literature for  $\alpha$ -pinene were: antibacterial, antitumor, neuroprotective, antioxidant, anti-inflammatory, antinociceptive, antifungal, gastroprotective, anxiolytic, sedative, immunomodulatory, antiapoptotic and anticonvulsant activity. And for  $\beta$ -pinene, it was observed in the articles that composed the study that the respective pharmacological activities were: hypoglycemic, hypolipidemic, anti-inflammatory, antiviral, antioxidant, antifungal and anticonvulsant. In view of the above, this study contributed to emphasize the importance and need for new pharmaco-biological research related to the use of  $\alpha$ -pinene and  $\beta$ -pinene, since there have been extensive reports in the literature of their use for therapeutic purposes and alternative treatments.

**Keywords:** Medicinal plants; Essential oils; Monoterpenes.

<sup>I</sup>Graduanda em Farmácia  
E-mail: rebecca.rhuanny@hotmail.com  
CEP: 58053-000  
ORCID: 0000-0001-7264-7426

<sup>II</sup>Biomédica, Farmacêutica e Mestre em Ciências Farmacêuticas  
CEP: 58053-000  
ORCID: 0000-0002-0209-6777

<sup>III</sup>Farmacêutica. Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos  
CEP: 58.401-393  
ORCID: 0009-0001-1216-6740

<sup>IV</sup>Farmacêutica. Doutora em Ciências Farmacêuticas  
CEP: 59078970  
ORCID: 0000-0002-9051-1175

<sup>V</sup>Farmacêutico. Doutor em Ciências Farmacêuticas  
CEP: 58053-000  
ORCID: 0000-0001-6982-4639

## INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais e seus metabólitos se destaca na perspectiva de descoberta para novas drogas com vários potenciais terapêuticos<sup>1</sup>. Os produtos de origem natural fornecem uma fonte diversificada de compostos bioativos, de modo que cerca de 20 a 50% dos medicamentos atualmente utilizados têm como fonte primária os produtos naturais, incluindo as plantas medicinais<sup>2</sup>.

Com isso, as plantas medicinais são amplamente empregadas como terapias alternativas para o tratamento de diversas doenças, em virtude da sua utilização ser motivada por questões sociais, econômicas, culturais, principalmente pela dificuldade de acesso ao atendimento médico ou ainda a aquisição de medicamentos alopáticos, devido o seu alto custo<sup>3</sup>.

Nesse contexto, entre os produtos naturais com potencial terapêutico, destacam-se os óleos essenciais (OEs) obtidos de produtos vegetais, devido à sua grande diversidade de atividades biológicas. Esses óleos são uma mistura complexa de substâncias lipofílicas derivadas do metabolismo secundário das plantas e geralmente possuem odor característico e estado líquido<sup>4</sup>.

Os pinenos são alguns dos componentes químicos presentes nos óleos essenciais, destacando-se o alfa ( $\alpha$ -pineno) e o beta-pineno ( $\beta$ -pineno), que são monoterpenos reconhecidos por suas atividades biológicas. Os pinenos podem existir como isômeros ou enantiômeros, sendo comum a presença de uma mistura racêmica de  $\alpha$  e  $\beta$ -pinenos nos óleos essenciais extraídos, por exemplo, do *Eucalyptus globulus* (Eucalipto), *Rosmarinus officinalis* (Alecrim) e *Lavandula officinalis* (Lavanda). Em alguns casos, essa mistura representa o composto majoritário nos óleos extraídos dessas plantas, servindo como um marcador químico<sup>5,6</sup>.

Apesar do crescente interesse nos pinenos e suas reconhecidas atividades biológicas, são escassos os estudos de revisão de literatura relatando as ações farmacológicas desses compostos. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento bibliográfico e categorizar as principais ações farmacológicas do  $\alpha$ -pineno e  $\beta$ -pineno, descritos na literatura.

## MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório, qualitativa, realizada por técnica de documentação indireta, permitindo uma análise de forma ampla, sistemática e ordenada, respondendo a seguinte pergunta norteadora: “Quais são as possíveis ações farmacológicas do  $\alpha$ -pineno e/ou  $\beta$ -pineno descritas na literatura?”.

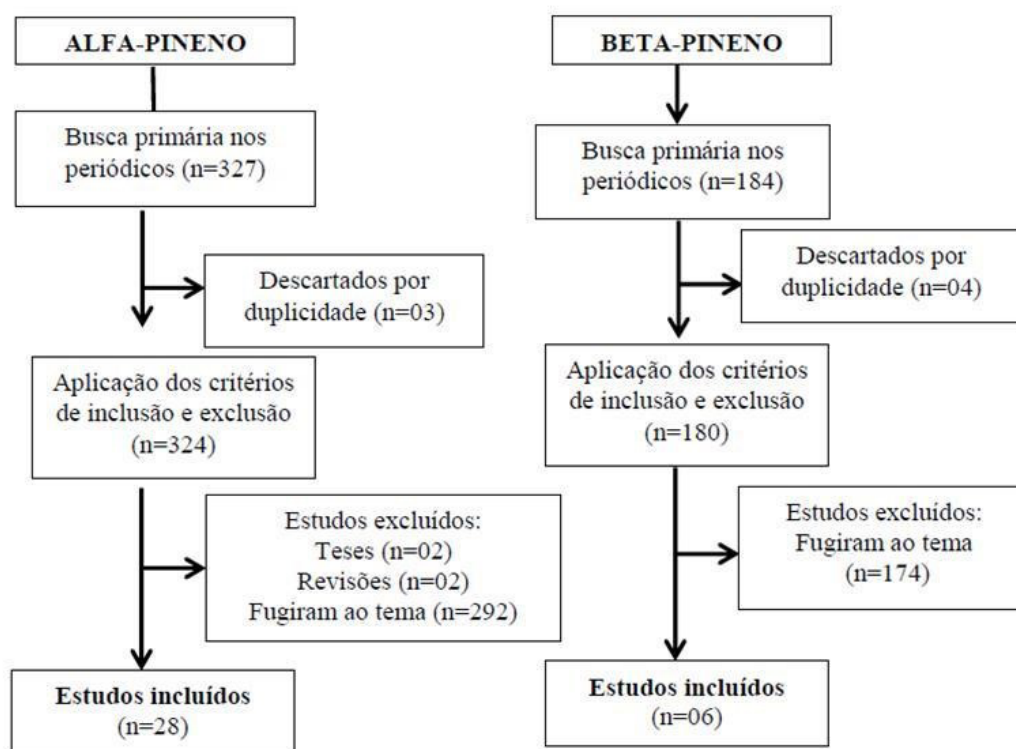
Para a coleta de dados, realizou-se uma busca durante os meses de outubro a novembro de 2023, por artigos completos publicados nos últimos cinco anos, entre 2018 a 2023, com a utilização das bases eletrônicas especializadas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), aplicando-se os descritores em português e inglês considerando a utilização da plataforma DeCs (Descritores em Ciências da Saúde): alfa-pineno ( $\alpha$ -pineno) e beta-pineno ( $\beta$ -pineno).

Foram considerados e incluídos neste estudo apenas artigos de pesquisa que utilizavam  $\alpha$ -pineno e/ou  $\beta$ -pineno. Nenhuma restrição foi utilizada em relação ao idioma sendo publicado entre os anos de 2018 a 2023. Como critérios de exclusão, foram descartados artigos incompletos, revisões de literatura, estudos secundários, artigos repetidos, teses, dissertações e outros materiais que fugiram ao tema da pesquisa.

A análise e síntese do material encontrado foi realizada por meio da leitura exploratória, avaliando-se o título e o resumo dos artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Por fim, realizou-se a leitura na íntegra dos estudos selecionados e hierarquizaram-se as informações contidas nos materiais previamente consultados utilizando o *Microsoft Office Excel*® para construção dos gráficos, quadros e figura.

## RESULTADOS

A estratégia de busca para o alfa-pineno resultou em 327 trabalhos publicados e o beta-pineno 184 estudos, disponíveis nas bases de dados analisadas de acordo com os descritores pré-definidos. Desse total, para alfa-pineno, 324 artigos foram encontrados na BVS e apenas 03 no SciELO e para beta-pineno foram 178 encontrados na BVS e 06 no SciELO. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (Figura 1), 28 artigos foram eleitos para alfa-pineno e 06 para beta-pineno para serem lidos na íntegra.



**FIGURA 1.** Fluxograma da seleção dos artigos.  
Fonte: Autores (2023)

Posteriormente, procedeu-se à leitura na íntegra dos 28 artigos incluídos do alfa-pineno e 06 do beta-pineno, a fim de tabular as seguintes informações: periódico, autor, ano de publicação, objetivo, tipo de estudo e suas ações farmacológicas. Os artigos foram elencados do mais recente para o mais antigo, de acordo com o ano de publicação, expostos nos quadros 1 e 2, respectivamente.

**QUADRO 1.** Ações farmacológicas do alfa-pineno.

PERIÓDICO	AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	AÇÕES FARMACOLÓGICAS
Brain Research Bulletin	Rahimi et al., 2023 <sup>7</sup> .	Investigar os benefícios potenciais do $\alpha$ -pineno no alívio da nocicepção causada pelo teste da formalina e nos mecanismos moleculares envolvidos.	In vivo	Antinociceptivo e Antioxidante

International Urology and Nephrology	Demir et al., 2023 <sup>8</sup> .	Avaliar a atividade terapêutica do alfa-pineno contra a toxicidade testicular induzida pela ciplastina, incluindo a via do fator 2 associado ao fator nuclear eritróide 2 (Nrf2) em ratos.	In vivo	Antioxidante e Anti-inflamatório
Molecular Biology Reports	Rahimi et al., 2023 <sup>9</sup> .	Avaliar o efeito gastroprotetor do $\alpha$ -pineno no modelo de dano gástrico com etanol.	In vivo	Gastroprotetor
Frontiers in Molecular Neuroscience	Hashemi et al., 2023 <sup>10</sup> .	Investigar os possíveis efeitos de melhoria do alfa-pineno no comprometimento da memória induzido pelo ácido cáinico e os mecanismos moleculares subjacentes.	In vivo	Neuroprotetor
Molecular Biology Reports	Shabani et al., 2023 <sup>11</sup> .	Identificar o mecanismo anti-inflamatório e antiapoptose pelo qual o $\alpha$ -pineno melhora a lesão de isquemia cerebral.	In vivo	Anti-inflamatório e Neuroprotetor
Neurochemical Research	Rahmani et al., 2023 <sup>12</sup> .	Investigar o impacto do $\alpha$ -pineno no modelo animal com doença de Huntington.	In vivo	Antioxidante
Pesticide Biochemistry and Physiology	Liu et al., 2022 <sup>13</sup> .	Investigar os efeitos do butóxido de piperonila na atividade do CYP e na mortalidade induzida por (+) - $\alpha$ -pineno.	In vitro	Antibacteriano
Journal of Parasitic Diseases	Kharazmkia et al., 2022 <sup>14</sup> .	Avaliar a atividade in vitro e in vivo do $\alpha$ -pineno, um monoterpene comumente originado em óleos essenciais no <i>Toxoplasma gondii</i> .	In vitro e in vivo	Antiparasitário
Scientific Reports	Johnson et al., 2022 <sup>15</sup> .	Investigar os efeitos agudos de dois terpenos de cannabis, $\beta$ -cariofileno e $\alpha$ -pineno, na locomoção do peixe-zebra, comportamento semelhante à ansiedade e ousadia usando a exploração de campo aberto e testes de abordagem de novos objetos.	In vivo	Ansiolítico e Sedativo
Advanced Biomedical Research	Rafie et al., 2022 <sup>16</sup> .	Investigar o efeito da administração central de $\alpha$ -pineno e a interação do $\alpha$ -pineno com o receptor GABAA nas alterações induzidas pela nocicepção pulpar no desempenho de aprendizagem e memória em ratos.	In vivo	Neuroprotetor
BioMed Research International	Leite-Sampaio et al., 2022 <sup>17</sup> .	Avaliar a atividade antibacteriana e moduladora de antibióticos do (+)- $\alpha$ -pineno e do (-)-borneol contra cepas bacterianas multirresistentes.	In vitro	Antibacteriano
Journal of Biochemical and Molecular Toxicology	Srivastava et al., 2021 <sup>18</sup> .	Avaliar o efeito neuroprotetor in vitro e in vivo da nanoformulação autoemulsificante de $\alpha$ -pineno (ALP-SENF) para doença de Parkinson.	In vitro e In vivo	Neuroprotetor

Current Microbiology	De Araújo et al., 2021 <sup>19</sup> .	Avaliar a eficácia dos monoterpenos $\alpha$ -pineno e limoneno como inibidores de bomba de efluxo contra uma cepa de <i>S. aureus</i> que expressa a proteína NorA.	In silico e in vitro	Antibacteriano
Biomolecule	Melkina et al., 2021 <sup>20</sup> .	Investigar o modo de ação dos monoterpenos cíclicos (-)-limoneno e (+)- $\alpha$ -pineno nas células bacterianas.	In vitro	Antibacteriano
International Journal of Molecular Sciences	Jo et al., 2021 <sup>21</sup> .	Avaliar se o $\alpha$ -pineno aumenta a atividade anticancerígena de células assassinas naturais via ERK/AKT.	In vivo	Imunomodulador e Antitumoral
Current Drug Metabolism	Freitas et al., 2021 <sup>22</sup> .	Investigar o potencial do $\alpha$ -pineno como inibidor da bomba de efluxo em espécies de <i>S. aureus</i> portadoras das proteínas TetK e MrsA.	In vitro	Antibacteriano
Natural Product Research	Nóbrega et al., 2020 <sup>23</sup> .	Avaliar a atividade antifúngica do $\alpha$ -pineno contra espécies de <i>Candida</i> isoladas de otomíose, determinando as Concentrações Mínimas Inibitórias e Fungicidas, análise micromorfológica e verificando os efeitos da associação com ácido bórico.	In vitro	Antifúngico
Current Topics in Medicinal Chemistry	Do Amaral et al., 2020 <sup>24</sup> .	Avaliar o perfil de sensibilidade da cepa <i>E. coli</i> ATCC 25922 contra antimicrobianos clínicos associados ao (+)- $\alpha$ -pineno e como ele se comporta após sucessivas exposições a concentrações subinibitórias dos fitoquímicos.	In vitro	Antibacteriano
Environmental Entomology	Fang et al., 2020 <sup>25</sup> .	Investigar as diferenças na comunidade bacteriana intestinal em diferentes estágios de desenvolvimento de <i>I. typographus</i> e explorar a disparidade de dois enantiômeros quirais de $\alpha$ -pineno hospedeiros na formação da comunidade bacteriana intestinal em besouros adultos machos.	In vivo	Antibacteriano
Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	Khoshnazar et al., 2020 <sup>26</sup> .	Avaliar o efeito protetor do $\alpha$ -pineno no acidente vascular cerebral isquêmico.	In vivo	Neuroprotetor e Antipoptótico
Journal of Pharmacy and Pharmacology	Khoshnazar et al., 2019 <sup>27</sup> .	Avaliar o efeito protetor do $\alpha$ -pineno no acidente vascular cerebral isquêmico.	In vivo	Neuroprotetor

Arq. Neuropsiquiatria	Zamyad et al., 2019 <sup>28</sup> .	Esclarecer os efeitos anticonvulsivantes e antioxidante do óleo essencial de <i>Ducrosia anethifolia</i> (DAEO) e do seu principal constituinte alfa-pineno ( $\alpha$ -pineno).	In vivo	Anticonvulsivante e Antioxidante
International Endodontic Journal	Rahbar et al., 2019 <sup>29</sup> .	Avaliar os efeitos da administração central de $\alpha$ -pineno isoladamente e em combinação com bicuculina ou naloxona, como antagonistas dos receptores GABA A e $\mu$ -opioides, respectivamente, na estimulação da polpa dentária induzida pela capsaicina em ratos.	In vivo	Antinociceptivo
The Scientific World Journal	Hou et al., 2019 <sup>30</sup> .	Encontrar a atividade anticancerígena do alfa-pineno extraído das folhas de <i>Boswellia dalzielii</i> sobre as células cancerígenas PA-1 do ovário humano.	In vitro	Antitumoral
Current Topics in Medicinal Chemistry	De Sousa Eduardo et al., 2018 <sup>31</sup> .	Avaliar a atividade antimicrobiana do enantiômero positivo do $\alpha$ -pineno contra cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923 e <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922.	In vitro	Antibacteriano
Fitoterapia	Loziene et al., 2018 <sup>32</sup> .	Investigar os efeitos do $\alpha$ -pineno de origem <i>Juniperus communis</i> com diferentes composições enantioméricas sobre bactérias, leveduras e fungos.	In vitro	Antibacteriano e Antifúngico
Molecules	Utegenova et al., 2018 <sup>33</sup> .	Determinar a composição Química e Atividade Antibacteriana, de Óleos Essenciais de <i>Ferula L.</i> , espécies contra <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina.	In vitro	Antibacteriano
Life Sciences	Karthikeyan et al., 2018 <sup>34</sup> .	Avaliar o efeito protetor do alfa pineno (AP), um monoterpene de óleo essencial, contra danos celulares induzidos por ultravioleta-A (UVA; 320-400nm) em queratinócitos epidérmicos da pele humana (células HaCaT).	In vitro	Anti-inflamatório e Antioxidante

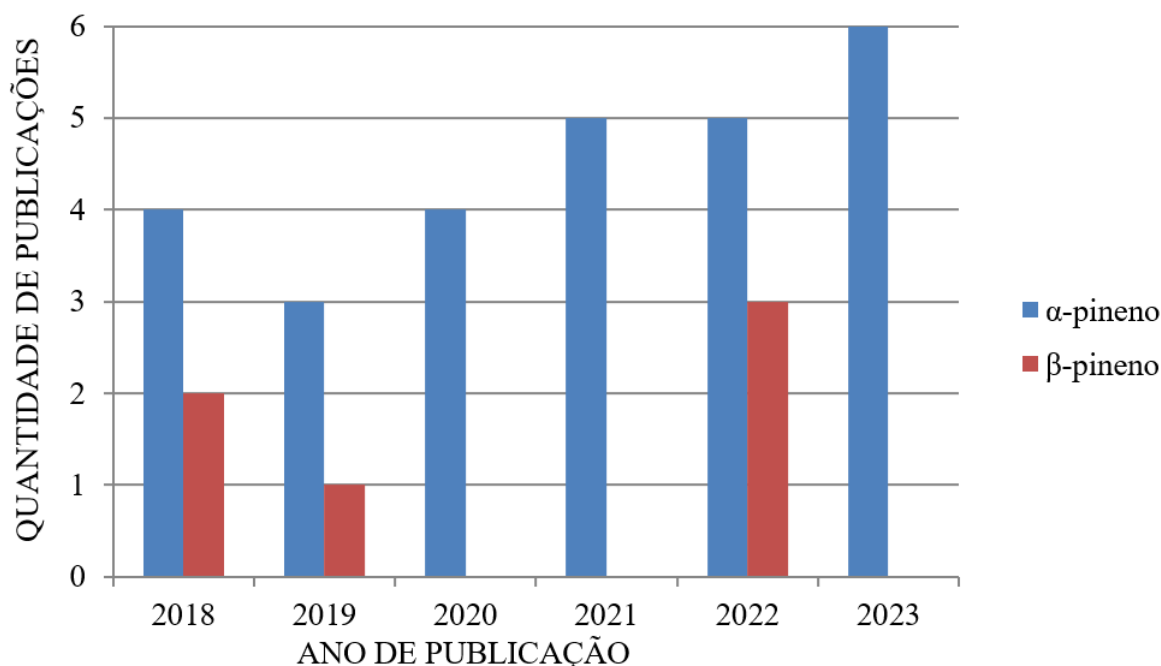
Fonte: Autores (2023)

**QUADRO 2.** Ações farmacológicas do beta-pineno.

PERIÓDICO	AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	AÇÕES FARMACOLÓGICAS
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	Santos et al., 2022 <sup>35</sup> .	Investigar os possíveis efeitos hipoglicêmicos, hipolipidêmicos e anti-inflamatórios do $\beta$ -pineno em ratos diabéticos.	In vivo	Hipoglicêmicos, Hipolipidêmicos e Anti-inflamatória
Bulletin of Experimental Biology and Medicine	Qiu et al., 2022 <sup>36</sup> .	Investigar os mecanismos de ação inibitória do $\beta$ -pineno sobre o adenovírus humano tipo 3 utilizando teste de inibição citopática, teste MTT, força atômica e microscopia confocal a laser.	In vitro	Antiviral
Ecotoxicology and Environmental Safety	Kaur et al., 2022 <sup>37</sup> .	Avaliar o efeito do $\beta$ -pineno contra o dano oxidativo induzido pelo arsênico (As) a regulação das atividades de antioxidantes enzimáticas em raízes de <i>Oryza sativa</i> L.	In vitro	Antioxidante
Molecules	Shi et al., 2019 <sup>38</sup> .	Investigar se a derivatização do composto natural $\beta$ -pineno aumenta sua atividade antifúngica in vitro contra patógenos vegetais.	In vitro	Antifúngica
Fundamental & Clinical Pharmacology	Felipe et al., 2018 <sup>39</sup> .	Avaliar o efeito anticonvulsivante do $\alpha$ - e $\beta$ -pineno no modelo de convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol.	In vivo	Anticonvulsivante
Current Topics in Medicinal Chemistry	De Macêdo Andrade et al., 2018 <sup>40</sup> .	Investigar a eficácia da inibição do (+)- $\beta$ -pineno em <i>Candida</i> spp., visando elucidar o mecanismo de ação, determinar a atividade de ligação de enzimas em células fúngicas (através de simulações de docking molecular) e seus efeitos na redução de biofilme.	In vitro	Antifúngica

Fonte: Autores (2023)

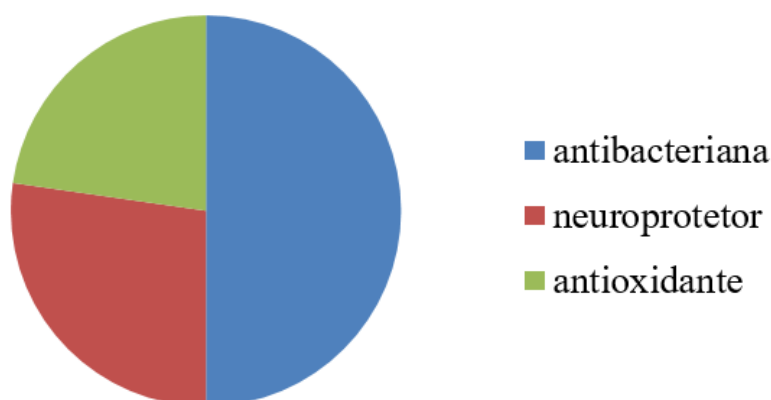
É possível observar, no gráfico 1, o quantitativo de artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, sendo um maior quantitativo de publicações no ano de 2023 (6 publicações), seguido dos anos 2022 e 2021 (5 publicações) e, por fim, os anos 2020 e 2018 (4 publicações) e o ano 2019 (3 publicações) para o alfa pineno. Já o beta-pineno apresentou apenas publicações de 2022 (3 publicações), 2019 (1 publicação) e 2018 (2 publicações).



**GRÁFICO 1.** Quantitativo de publicações entre os anos de 2018 a 2023.

Fonte: Autores (2023)

No gráfico 2, é possível visualizar os tipos de propriedades farmacológicas mais citadas nos artigos selecionados para alfa-pineno. A atividade antibacteriana foi citada em 11 artigos, seguida de neuroprotetor em 6 e antioxidante em 5 artigos. O beta-pineno teve um número pequeno de estudos incluídos, mas dentre os 06 estudos, a atividade antifúngica foi a mais citada (2 artigos).

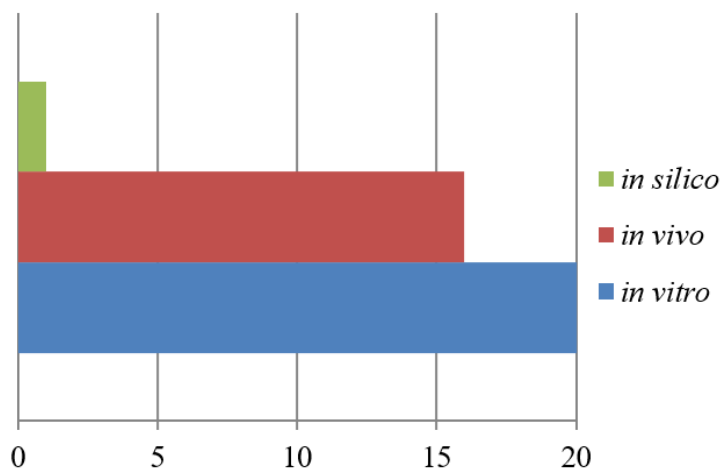


**GRÁFICO 2.** Ações farmacológicas mais mencionadas no α-pineno.

Fonte: Autores (2023)

O gráfico 3 aponta os três tipos de estudos realizados nos artigos incluídos na revisão para α e β-pineno, em ordem crescente, sendo: teste in silico (abordado em 1 artigo), seguido de ensaio in vivo (16 artigos) e ensaio in vitro (20 artigos).





**GRÁFICO 3:** Tipos de estudos

Fonte: Autores (2023)

Os testes *in silico* utilizam a bioinformática e inteligência artificial para medir os potenciais efeitos tóxicos de novas moléculas/substâncias recorrendo a programas informáticos sofisticados. Os ensaios *in vitro* são tipos de estudos realizados no “exterior” dos organismos vivos, em que se utilizam normalmente células, tecidos ou órgãos isolados em condições laboratoriais. Já nos ensaios *in vivo* são utilizados modelos animais criados em laboratório para realizar estudos mais específicos e que permitem avaliar a interação entre células, órgãos e sistemas com efeitos dinâmicos muito complexos<sup>41</sup>.

## DISCUSSÃO

### Ações farmacológicas do $\alpha$ -pineno

#### *Ação antibacteriana e antifúngica*

Uma grande preocupação para a saúde é o aumento constante da resistência dos microorganismos aos antibióticos convencionais e a falta de novas entidades químicas. O potencial antibacteriano e antifúngico do  $\alpha$ -pineno frente a diferentes espécies de bactérias e fungos tem sido comumente relatado na literatura, e pode servir como alternativa antibacteriana e antifúngica natural ou restaurar a eficácia de antibióticos e antifúngicos já atenuados<sup>4,17,20</sup>.

O  $\alpha$ -pineno foi testado contra diversas cepas bacterianas Gram-negativas e Gram-positivas e foi observada atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (IC 50 = 68,6±7,9µg/mL)<sup>33</sup>. De acordo com Loziene<sup>32</sup>, foi relatada atividade contra MRSA com um valor de concentração inibitória mínima (CIM) de 4.150µg/mL corroborando com resultados encontrados por De Sousa Eduardo e colaboradores<sup>31</sup>. Os autores sugerem que o (+)- $\alpha$ -pineno atua através da inibição das atividades da fosfolipase e esterase em bactérias<sup>32</sup>.

Um estudo similar foi desenvolvido por Leite-Sampaio<sup>17</sup> e este sugeriu que (+)-  $\alpha$ -pineno é um composto promissor na inibição da resistência a antibióticos, embora sejam necessárias mais pesquisas para investigar tanto a segurança quanto a eficácia deste tratamento combinado no manejo de infecções causadas por *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*. Os resultados deste trabalho podem contribuir para o desenvolvimento de novas terapias antibacterianas utilizando doses menores de monoterpenos e antibióticos, aumentando a eficácia e reduzindo os efeitos colaterais decorrentes da antibioticoterapia.

Em relação ao potencial antifúngico, em um estudo realizado por Nóbrega<sup>23</sup>, o  $\alpha$ -pineno apresentou potencial antimicrobiano, os autores mostraram que o  $\alpha$ -pineno foi mais eficaz contra espécies de *Candida* do que o fungicida de referência positivo, o clotrimazol. Na presença de  $\alpha$ -pineno, o número de blastoconídeos foi reduzido e a transição para pseudo-hifas pertencentes aos principais fatores de virulência da *Candida* foi inibida.

#### *Ação anti-inflamatória, antioxidante e antinociceptiva*

O alfa-pineno exibiu atividade anti-inflamatória e antioxidante<sup>34</sup>. O composto alvo foi capaz de inibir a expressão proteica dos mediadores inflamatórios fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6) em queratinócitos epidérmicos da pele humana (HaCaT) e diminuiu a geração de espécies reativas de oxigênio. Consequentemente, a resposta inflamatória e oxidativa induzida devido à exposição ultravioleta-A (UVA) foi diminuída com  $\alpha$ -pineno. O  $\alpha$ -pineno preveniu a morte celular apoptótica induzida por UVA, regulando negativamente a expressão dos genes apoptóticos Bax/Bcl-2 e, consequentemente, desativando a cascata de caspases<sup>34</sup>. Em um estudo semelhante, realizado por Khoshnazar<sup>26</sup>, o  $\alpha$ -pineno reduziu a neuroinflamação ao diminuir a expressão proteica dos mediadores inflamatórios TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  e foi capaz de suprimir a apoptose.

De acordo com os achados de Rahimi<sup>7</sup>, constatou-se que o  $\alpha$ -pineno nas doses de 5 ou 10mg/kg pode aliviar a nocicepção no teste da formalina. O pré-tratamento com alfa-pineno foi capaz de diminuir citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  na pele da pata traseira no teste da formalina, ou seja, ajudou a melhorar a condição de estresse oxidativo no local da injeção de formalina, aumentando os fatores antioxidantes e diminuindo os fatores oxidantes. Vale ressaltar que o pré-tratamento com  $\alpha$ -pineno também reduziu o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  na medula espinhal e mostrou a capacidade de reduzir a expressão de COX-1 na medula espinhal.

#### *Ação neuroprotetora e anticonvulsivante*

Como muitos medicamentos no mercado para o tratamento de doenças neurodegenerativas (por exemplo: Doença de Alzheimer, epilepsia, Doença de Parkinson) causam efeitos colaterais graves, há foco em novos agentes, por isso, os estudos apontam que o  $\alpha$ -pineno tem potencial para reduzir os sintomas de doenças neurodegenerativas<sup>26,27,28</sup>.

Além disso, o  $\alpha$ -pineno reduziu a neuroinflamação ao diminuir a expressão proteica dos mediadores inflamatórios TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  e foi capaz de suprimir a apoptose<sup>26</sup>. Além disso, foi observado potencial efeito anticonvulsivante e antioxidante em ratos tratados com pentilenotetrazol (PTZ). O  $\alpha$ -pineno foi capaz de reduzir convulsões e diminuir o estresse oxidativo em ratos induzidos por PTZ<sup>28</sup>.

#### *Ação gastroprotetora*

Rahimi e colaboradores<sup>9</sup> investigaram o potencial efeito gastroprotetor do  $\alpha$ -pineno. Realizaram a avaliação macroscópica da cavidade estomacal, alteração do pH, expressão de mRNA do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) e heme oxigenase-1 (HO-1), níveis de capacidade antioxidante total (TAC) e alterações histopatológicas. O pré-tratamento com  $\alpha$ -pineno (10, 50 e 100 mg/kg intraperitoneal) antes da administração oral de etanol reduziu o dano à mucosa gástrica, aumentando a porcentagem de inibição da úlcera. O alfa-pineno também aumentou o pH gástrico semelhante ao omeprazol 20mg/kg. Já no exame histopatológico foi demonstrado que nos grupos pré-tratados com  $\alpha$ -pineno 50 e 100 mg/kg e omeprazol 20 mg/kg as lesões foram menores que no grupo controle, e o  $\alpha$ -pineno 10, 50, 100 e omeprazol 20mg/kg regularam positivamente o Nrf-2 e o HO1. Concluíram que, o pré-tratamento com  $\alpha$ -pineno é eficaz na redução do dano gástrico induzido pelo etanol através da regulação de Nrf2/HO-1.

#### *Ação antiapoptótica*

O monoterpeno,  $\alpha$ -pineno, pode servir como ponto de partida para novos programas de descoberta de medicamentos, uma vez que vários estudos analisaram a sua atividade antiapoptótica, antitumoral e antimetastática<sup>26,30,34</sup>. O  $\alpha$ -pineno inibiu o crescimento de células cancerígenas do fígado e mostrou efeito antitumoral nas células BEL-7402 do carcinoma hepatocelular *in vitro* e *in vivo*. Em células de câncer de ovário humano, o  $\alpha$ -pineno apresentou efeito anticancerígeno por citotoxicidade, parada do ciclo celular (fase G2 a M) e apoptose. Em con-

traste com a inibição da apoptose em células PC12 tratadas com peróxido de hidrogênio, a apoptose é estimulada em linhas celulares de cancro pelo tratamento com  $\alpha$ -pineno. A concentração da protease caspase-3 reguladora da apoptose foi aumentada no câncer de ovário humano e nas células de melanoma, respectivamente<sup>30</sup>.

Mesmo que os terpenos, como compostos naturais, sejam geralmente considerados seguros, eles são capazes de alterar a fluidez da membrana ou atravessar as membranas, levando à morte celular. Os monoterpenos podem apresentar propriedades hepatotóxicas, embora este conhecimento se baseie principalmente em estudos em modelos animais, o metabolismo dos terpenos e a sua toxicidade hepática nas células humanas devem definitivamente ser avaliados, uma vez que a utilização de terpenos está a aumentar<sup>30,34</sup>. Assim, para garantir a segurança, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa dos riscos antes da utilização de terpenos.

### **Ações farmacológicas do $\beta$ -pineno**

#### *Ação hipoglicêmicos, hipolipidêmicos e anti-inflamatórios*

No estudo realizado por Santos<sup>35</sup>, a administração oral de  $\beta$ -pineno, durante sete dias consecutivos, apresentou efeitos hipoglicêmicos e hipolipidêmicos, o que parece envolver, pelo menos em parte, o bloqueio dos canais de K<sup>+</sup> dependentes de ATP e a ativação da lipase lipoproteica (LPL), respectivamente. O tratamento com  $\beta$ -pineno também revelou importante efeito anti-inflamatório, possivelmente por inibir mediadores inflamatórios que participam da 2ª fase do processo, provavelmente por diminuir a migração leucocitária, indicando que sua ação pode estar ligada à inibição da produção de citocinas. É importante ressaltar que outros estudos são necessários para fornecer mais informações sobre os mecanismos subjacentes aos efeitos hipoglicêmicos, hipolipidêmicos e anti-inflamatórios do beta-pineno em ratos diabéticos.

#### *Ação antiviral*

Os mecanismos de ação inibitória do  $\beta$ -pineno sobre o adenovírus humano tipo 3 foram estudados por Qiu<sup>36</sup>, utilizando teste de inibição citopática, teste de viabilidade celular colorimétrica (MTT), força atômica e microscopia confocal a laser. O  $\beta$ -pineno inibiu os vírus mais fortemente do que o medicamento antiviral de referência ribavirina ( $p < 0,05$ ). A inibição do efeito citopático viral (CPE) aumentou com a elevação da concentração de  $\beta$ -pineno, o que atestou a eliminação direta do adenovírus tipo 3. Durante a fase de reprodução viral, o  $\beta$ -pineno inibiu significativamente a proliferação do adenovírus tipo 3. Sinais típicos de CPE adenoviral como o inchaço e o arredondamento das células foram menos pronunciados em comparação com o controle (tratamento com ribavirina).

Além disso, Qiu<sup>36</sup> demonstrou em seu estudo que a elevação da concentração de  $\beta$ -pineno aumentou significativamente a taxa de sobrevivência celular ( $p < 0,05$ ). A microscopia confocal a laser mostrou que a intensidade de fluorescência no grupo  $\beta$ -pineno foi significativamente menor do que no grupo controle ( $p < 0,01$ ), o que foi consistente com os resultados do teste MTT, fornecendo argumentos adicionais de que o  $\beta$ -pineno afeta o vírus durante a fase de absorção. Assim, o  $\beta$ -pineno inativa diretamente o adenovírus tipo 3 e impede a sua invasão nas células, mas não produz efeitos protetores nas células<sup>36</sup>. Compreender o modo de ação de monoterpenos como o  $\beta$ -pineno é de grande importância para o desenvolvimento de novos medicamentos antivirais.

#### *Ação antifúngica*

O estudo desenvolvido por De Macêdo Andrade<sup>40</sup> teve como objetivo determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) frente a cepas de Candida. Os resultados encontrados foram que os valores de CIM de (+)- $\beta$ -pineno variaram de <56,25 a 1800  $\mu\text{mol/L}$ . A CIM do (+)- $\beta$ -pineno não aumentou quando o ergosterol foi adicionado ao meio, porém elevou na presença de sorbitol, levando a uma CIM duplicada para *C. tropicalis* e *C. krusei*. Os resultados das simulações de acoplamento molecular indicaram melhor interação com a delta-14-esterol redutase (-51 kcal/mol). (+)- $\beta$ -pineno apresenta atividade anti-biofilme contra múltiplas espécies de Candida. Ou

seja, possui atividade antifúngica e muito provavelmente atua por interferência na parede celular, através da interação molecular com a delta-14-esterol redutase e, em menor extensão, com a 1,3- $\beta$ -glucano sintase. Esta molécula também reduziu eficazmente a adesão do biofilme de *Candida*.

#### *Ação anticonvulsivante*

As convulsões ocorrem em resposta à perda de equilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios, e o tratamento para esta condição consiste em restaurar esse equilíbrio perdido<sup>28</sup>. Muitos medicamentos anticonvulsivantes apresentam efeitos colaterais que podem limitar seu uso, este fato tem estimulado a busca por novas fontes de tratamento a partir de plantas aromáticas<sup>39</sup>.

Monoterpenos comumente presentes em óleos essenciais são conhecidos por suas propriedades anticonvulsivantes<sup>28</sup>. Assim, o trabalho de Felipe<sup>39</sup> avaliou o efeito anticonvulsivante do  $\alpha$ - e  $\beta$ -pineno no modelo de convulsões induzidas pelo pentilenotetrazol. Os animais foram tratados oralmente com  $\alpha$ -pineno (100, 200 e 400 mg/kg),  $\beta$ -pineno (100, 200 e 400 mg/kg) e a mistura equimolar de  $\alpha$ - e  $\beta$ -pineno (400 mg/kg) e submetida ao modelo de convulsões induzidas por pentilenotetrazol. Neste modelo, apenas a dose de 400 mg/kg dos compostos foi capaz de diminuir significativamente a intensidade das crises. A latência da primeira convulsão foi significativamente aumentada pela mistura de  $\alpha$ - e  $\beta$ -pineno (400 mg/kg). Além do que, o  $\beta$ -pineno e a mistura dos dois monoterpenos, ambos na dose de 400 mg/kg, aumentaram significativamente o tempo de morte dos animais. O tratamento com  $\beta$ -pineno e a mistura equimolar dos dois monoterpenos reduziu significativamente o nível de nitrito no hipocampo e o conteúdo estriatal de dopamina (DA) e norepinefrina (NE). Tomados em conjunto, os resultados sugerem que o  $\alpha$ -pineno parece ser desprovido de ação anticonvulsivante. Este fato, entretanto, parece ser dependente da estrutura química do composto uma vez que o pré-tratamento com o  $\beta$ -pineno aumentou o tempo de morte de camundongos tratados com PTZ o que parece depender da capacidade do composto em reduzir a concentração de nitrito e conteúdo de NE e DA, durante a convulsão induzida por pentilenotetrazol.

#### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante do levantamento bibliográfico realizado, vinte e oito artigos foram evidenciados por descrever os fins terapêuticos empregados ao  $\alpha$ -pineno. Entre os efeitos descritos estão: antibacteriano, antitumoral, neuroprotetor, antioxidante, anti-inflamatório, antinociceptivo, antifúngico, gastroprotetor, ansiolítico, sedativo, imunomodulador, antiapoptótico e anticonvulsivante. E para o  $\beta$ -pineno observou-se nos seis artigos, utilizados no estudo, que as atividades farmacológicas citadas foram: hipoglicêmicos, hipolipêmicos, anti-inflamatória, antiviral, antioxidante, antifúngica e anticonvulsivante.

Portanto, esse estudo contribuiu para enfatizar a importância do  $\alpha$  e  $\beta$ -pineno como moléculas de interesse para a descoberta de novos medicamentos, devido à alta abundância natural e diversas propriedades farmacológicas descritas na literatura que são fundamentais para expansão do conhecimento científico quanto à sua aplicação nas pesquisas científicas e evidências farmacêuticas.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod*. 2020 Mar 27;83(3):770-803. doi: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32162523.
2. Feyaerts AF, Luyten W, Van Dijck P. Striking essential oil: tapping into a largely unexplored source for drug discovery. *Sci Rep*. 2020 Feb 18;10(1):2867. doi: 10.1038/s41598-020-59332-5. PMID: 32071337; PMCID: PMC7028914.

3. Campos GL, R., Nascimento LMF, Silva MT. Medicamentos Fitoterápicos mais comercializados de 2020 a 2021 em uma drogaria situada em Manaus-AM-Brasil. *Research, Society and Development*. 2021; 10(15): 1-7. doi: 10.33448/rsd-v10i15.22855.
4. Chouhan S, Sharma K, Guleria S. Antimicrobial Activity of Some Essential Oils-Present Status and Future Perspectives. *Medicines (Basel)*. 2017 Aug 8;4(3):58. doi: 10.3390/medicines4030058. PMID: 28930272; PMCID: PMC5622393.
5. Vespermann KA, Paulino BN, Barcelos MC, Pessôa MG, Pastore GM, Molina G. Biotransformation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -pinene into flavor compounds. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2017 Mar;101(5):1805-1817. doi: 10.1007/s00253-016-8066-7. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28105487.
6. Carvalho AC, Oliveira AAS, Siqueira LP. Plantas medicinais utilizadas no tratamento do Diabetes Mellitus: Uma revisão. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021; 4(3): 12873-12894.
7. Rahimi K, Zalaghi M, Shehnizad EG, Salari G, Baghdezfali F, Ebrahimifar A. The effects of alpha-pinene on inflammatory responses and oxidative stress in the formalin test. *Brain Res Bull*. 2023 Oct 15;203:110774. doi: 10.1016/j.brainresbull.2023.110774. Epub 2023 Oct 2. PMID: 37793595.
8. Demir S, Mentese A, Usta ZT, Alemdar NT, Demir EA, Aliyazicioglu Y. Alpha-pinene neutralizes cisplatin-induced reproductive toxicity in male rats through activation of Nrf2 pathway. *Int Urol Nephrol*. 2024 Feb;56(2):527-537. doi: 10.1007/s11255-023-03817-5. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37789204.
9. Rahimi K, Shirvani N, Sanaie P, Javadi A, Khademi M. The effects of alpha-pinene on the Nrf2-HO1 signaling pathway in gastric damage in rats. *Mol Biol Rep*. 2023 Oct;50(10):8615-8622. doi: 10.1007/s11033-023-08765-y. Epub 2023 Aug 31. PMID: 37648947.
10. Hashemi P, Ahmadi S. Alpha-pinene moderates memory impairment induced by kainic acid via improving the BDNF/TrkB/CREB signaling pathway in rat hippocampus. *Front Mol Neurosci*. 2023 Jun 30;16:1202232. doi: 10.3389/fnmol.2023.1202232. PMID: 37456525; PMCID: PMC10347414.
11. Shabani M, Erfani S, Abdolmaleki A, Afzali FE, Khoshnazar SM. Alpha-pinene modulates inflammatory response and protects against brain ischemia via inducible nitric oxide synthase-nuclear factor-kappa B-cyclooxygenase-2 pathway. *Mol Biol Rep*. 2023 Aug;50(8):6505-6516. doi: 10.1007/s11033-023-08480-8. Epub 2023 Jun 17. PMID: 37329479.
12. Rahmani H, Moloudi MR, Hashemi P, Hassanzadeh K, Izadpanah E. Alpha-Pinene Alleviates Motor Activity in Animal Model of Huntington's Disease via Enhancing Antioxidant Capacity. *Neurochem Res*. 2023 Jun;48(6):1775-1782. doi: 10.1007/s11064-023-03860-9. Epub 2023 Jan 23. PMID: 36689085.
13. Liu B, Chen H. Disruption of CYP6DF1 and CYP6DJ2 increases the susceptibility of *Dendroctonus armandi* to (+)- $\alpha$ -pinene. *Pestic Biochem Physiol*. 2022 Nov;188:105270. doi: 10.1016/j.pestbp.2022.105270. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36464375.
14. Kharazmkia A, Al-Abodi HR, Yadegari JG, Vahidi A, Mahmoudvand H. Potential effects of alpha-pinene, a monoterpene commonly found in essential oils against *Toxoplasma gondii* infection; an in vitro and in vivo study. *J Parasit Dis*. 2022 Dec;46(4):1055-1061. doi: 10.1007/s12639-022-01514-1. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36457783; PMCID: PMC9606148.

15. Johnson A, Stewart A, El-Hakim I, Hamilton TJ. Effects of super-class cannabis terpenes beta-caryophyllene and alpha-pinene on zebrafish behavioural biomarkers. *Sci Rep.* 2022 Oct 14;12(1):17250. doi: 10.1038/s41598-022-21552-2. PMID: 36241680; PMCID: PMC9568608.
16. Rafie F, Kooshki R, Abbasnejad M, Rahbar I, Raoof M, Nekouei AH.  $\alpha$ -Pinene Influence on Pulpal Pain-Induced Learning and Memory Impairment in Rats Via Modulation of the GABAA Receptor. *Adv Biomed Res.* 2022 Jul 29;11:60. doi: 10.4103/abr.abr\_139\_21. PMID: 36124022; PMCID: PMC9482378.
17. Leite-Sampaio NF, Gondim CNFL, Martins RAA, Siyadatpanah A, Norouzi R, Kim B, Sobral-Souza CE, Gondim GEC, Ribeiro-Filho J, Coutinho HDM. Potentiation of the Activity of Antibiotics against ATCC and MDR Bacterial Strains with (+)- $\alpha$ -Pinene and (-)-Borneol. *Biomed Res Int.* 2022 May 25;2022:8217380. doi: 10.1155/2022/8217380. PMID: 35663042; PMCID: PMC9159878.
18. Srivastava R, Choudhury PK, Dev SK, Rathore V. Neuroprotective effect of  $\alpha$ -pinene self-emulsifying nanoformulation against 6-OHDA induced neurotoxicity on human SH-SY5Y cells and its in vivo validation for anti-Parkinson's effect. *J Biochem Mol Toxicol.* 2021 Nov;35(11):e22902. doi: 10.1002/jbt.22902. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34464010.
19. de Araújo ACJ, Freitas PR, Dos Santos Barbosa CR, Muniz DF, de Almeida RS, Alencar de Menezes IR, Ribeiro-Filho J, Tintino SR, Coutinho HDM. In Vitro and In Silico Inhibition of Staphylococcus aureus Efflux Pump NorA by  $\alpha$ -Pinene and Limonene. *Curr Microbiol.* 2021 Sep;78(9):3388-3393. doi: 10.1007/s00284-021-02611-9. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34268598.
20. Melkina OE, Plyuta VA, Khmel IA, Zavlghelsky GB. The Mode of Action of Cyclic Monoterpenes (-)-Limonene and (+)- $\alpha$ -Pinene on Bacterial Cells. *Biomolecules.* 2021 May 29;11(6):806. doi: 10.3390/biom11060806. PMID: 34072355; PMCID: PMC8227088.
21. Jo H, Cha B, Kim H, Brito S, Kwak BM, Kim ST, Bin BH, Lee MG.  $\alpha$ -Pinene Enhances the Anticancer Activity of Natural Killer Cells via ERK/AKT Pathway. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 11;22(2):656. doi: 10.3390/ijms22020656. PMID: 33440866; PMCID: PMC7826552.
22. Freitas PR, de Araújo ACJ, Barbosa CR, Muniz DF, Tintino SR, Ribeiro-Filho J, Siqueira Júnior JP, Filho JMB, de Sousa GR, Coutinho HDM. Inhibition of Efflux Pumps by Monoterpene ( $\alpha$ -pinene) and Impact on Staphylococcus aureus Resistance to Tetracycline and Erythromycin. *Curr Drug Metab.* 2021;22(2):123-126. doi: 10.2174/1389200221999200730212721. PMID: 32748743.
23. Nóbrega JR, Silva DF, Andrade Júnior FP, Sousa PMS, Figueiredo PTR, Cordeiro LV, Lima EO. Antifungal action of  $\alpha$ -pinene against Candida spp. isolated from patients with otomycosis and effects of its association with boric acid. *Nat Prod Res.* 2021 Dec;35(24):6190-6193. doi: 10.1080/14786419.2020.1837803. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33094646.
24. do Amaral FLE, Farias TC, de Brito RC, de Melo TR, Ferreira PB, Lima ZN, da Silva FFM, Ferreira SB. Effect of the Association and Evaluation of the Induction to Adaptation of the (+)- $\alpha$ -pinene with Commercial Antimicrobials against Strains of Escherichia coli. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(25):2300-2307. doi: 10.2174/1568026620666200820150425. PMID: 32819244.25.
25. Fang JX, Zhang SF, Liu F, Zhang X, Zhang FB, Guo XB, Zhang Z, Zhang QH, Kong XB. Differences in Gut Bacterial Communities of Ips typographus (Coleoptera: Curculionidae) Induced by Enantiomer-Specific  $\alpha$ -Pinene. *Environ Entomol.* 2020 Oct 17;49(5):1198-1205. doi: 10.1093/ee/nvaa098. PMID: 32860052.



26. Khoshnazar M, Parvardeh S, Bigdeli MR. Alpha-pinene exerts neuroprotective effects via anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanisms in a rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Aug;29(8):104977. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104977. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32689608.
27. Khoshnazar M, Bigdeli MR, Parvardeh S, Pouriran R. Attenuating effect of  $\alpha$ -pinene on neurobehavioural deficit, oxidative damage and inflammatory response following focal ischaemic stroke in rat. *J Pharm Pharmacol.* 2019 Nov;71(11):1725-1733. doi: 10.1111/jphp.13164. Epub 2019 Sep 16. PMID: 31523814.
28. Zamyad M, Abbasnejad M, Esmaceli-Mahani S, Mostafavi A, Sheibani V. The anticonvulsant effects of *Ducrosia anethifolia* (Boiss) essential oil are produced by its main component alpha-pinene in rats. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019 Feb;77(2):106-114. doi: 10.1590/0004-282X20180147. PMID: 30810595.29.
29. Rahbar I, Abbasnejad M, Haghani J, Raoof M, Kooshki R, Esmaceli-Mahani S. The effect of central administration of alpha-pinene on capsaicin-induced dental pulp nociception. *Int Endod J.* 2019 Mar;52(3):307-317. doi: 10.1111/iej.13006. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30152861.
30. Hou J, Zhang Y, Zhu Y, Zhou B, Ren C, Liang S, Guo Y.  $\alpha$ -Pinene Induces Apoptotic Cell Death via Caspase Activation in Human Ovarian Cancer Cells. *Med Sci Monit.* 2019 Sep 4;25:6631-6638. doi: 10.12659/MSM.916419. PMID: 31482864; PMCID: PMC6743669.
31. de Sousa Eduardo L, Farias TC, Ferreira SB, Ferreira PB, Lima ZN, Ferreira SB. Antibacterial Activity and Time-kill Kinetics of Positive Enantiomer of  $\alpha$ -pinene Against Strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Curr Top Med Chem.* 2018;18(11):917-924. doi: 10.2174/1568026618666180712093914. PMID: 29998807.
32. Ložienė K, Švedienė J, Paškevičius A, Raudonienė V, Sytar O, Kosyan A. Influence of plant origin natural  $\alpha$ -pinene with different enantiomeric composition on bacteria, yeasts and fungi. *Fitoterapia.* 2018 Jun;127:20-24. doi: 10.1016/j.fitote.2018.04.013. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29689330.
33. Utegenova GA, Pallister KB, Kushnarenko SV, Özek G, Özek T, Abidkulova KT, Kirpotina LN, Schepetkin IA, Quinn MT, Voyich JM. Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oils from *Ferula L.* Species against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules.* 2018 Jul 10;23(7):1679. doi: 10.3390/molecules23071679. PMID: 29996498; PMCID: PMC6099696.
34. Karthikeyan R, Kanimozhi G, Prasad NR, Agilan B, Ganesan M, Srithar G. Alpha pinene modulates UVA-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis in human skin epidermal keratinocytes. *Life Sci.* 2018 Nov 1;212:150-158. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.004. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292828.
35. Santos ES, Abrantes Coelho GL, Saraiva Fontes Loula YK, Saraiva Landim BL, Fernandes Lima CN, Tavares de Sousa Machado S, Pereira Lopes MJ, Soares Gomes AD, Martins da Costa JG, Alencar de Menezes IR, Coutinho HDM, Kim B, Bezerra Felipe CF, de Araújo Neves S, Kerntopf MR. Hypoglycemic, Hypolipidemic, and Anti-Inflammatory Effects of Beta-Pinene in Diabetic Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 May 17;2022:8173307. doi: 10.1155/2022/8173307. PMID: 35620400; PMCID: PMC9129963.
36. Qiu B, Wei F, Su J, Hao W, Zhou J, Zhao J, Wang Y, Qu Z. The Effects of  $\beta$ -Pinene, a Pine Needle Oil Monoterpene, on Adenovirus Type 3. *Bull Exp Biol Med.* 2022 Jan;172(3):345-351. doi: 10.1007/s10517-022-05390-w. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001315.

37. Kaur S, Chowhan N, Sharma P, Rathee S, Singh HP, Batish DR.  $\beta$ -Pinene alleviates arsenic (As)-induced oxidative stress by modulating enzymatic antioxidant activities in roots of *Oryza sativa*. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022 Jan 1;229:113080. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.113080. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34929504.
38. Shi Y, Si H, Wang P, Chen S, Shang S, Song Z, Wang Z, Liao S. Derivatization of Natural Compound  $\beta$ -Pine Enhances Its In Vitro Antifungal Activity against Plant Pathogens. *Molecules*. 2019 Aug 29;24(17):3144. doi: 10.3390/molecules24173144. PMID: 31470567; PMCID: PMC6749435.
39. Felipe CFB, Albuquerque AMS, de Pontes JLX, de Melo JÍV, Rodrigues TCML, de Sousa AMP, Monteiro ÁB, Ribeiro AEDS, Lopes JP, de Menezes IRA, de Almeida RN. Comparative study of alpha- and beta-pinene effect on PTZ-induced convulsions in mice. *Fundam Clin Pharmacol*. 2019 Apr;33(2):181-190. doi: 10.1111/fcp.12416. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30230028.
40. de Macêdo Andrade AC, Rosalen PL, Freires IA, Scotti L, Scotti MT, Aquino SG, de Castro RD. Antifungal Activity, Mode of Action, Docking Prediction and Anti-biofilm Effects of (+)- $\beta$ -pinene Enantiomers against *Candida* spp. *Curr Top Med Chem*. 2018;18(29):2481-2490. doi: 10.2174/1568026618666181115103104. PMID: 30430938.
41. Ribeiro O, Pinto MQ, Félix L, Monteiro SM, Fontainhas-Fernandes A, Carrola JS. O peixe-zebra (*Danio rerio*) como modelo emergente na ecotoxicologia. *Rev. Ciência Elem*. 2022; 10(2):021. Doi: 10.24927/rce2022.021.