MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Schinus terebinthifolius* RADDI (AROEIRA-DA-PRAIA)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa

Fonte do Recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/2012

Brasília

2014

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Folhas e frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi 7

Figura 2 Distribuição geográfica da espécie *S. terebinthifolius* no Brasil..... 8

Figura 3 Tronco com casca de *S. terebinthifolius*..... 10

Figura 4 Folha, flores e frutos de *S. terebinthifolius* (A) e *S. molle*..... 13

Figura 5 Flores e folhas de *Myracrondruon urundeuva*..... 14

Figura 6 CCD comparativa entre o extrato de *S. terebinthifolius* e a catequina 18

Figura 7 CCD comparativa entre o extrato de *S. terebinthifolius* e o ácido gálico..... 19

Figura 8 Classe de metabólitos secundários isolados da espécie *S. terebinthifolius*..... 20

Figura 9 Terpenos isolados por Heringer (2009) das cascas de *S. terebinthifolius*..... 20

Figura 10 Compostos fenólicos isolados por Heringer (2009) das cascas de *S. terebinthifolius*..... 21

Figura 11 Compostos com atividade antifúngca das folhas de *S. terebinthifolius*..... 22

Figura 12 Compostos isolados para as folhas de *S. terebinthifolius*..... 23

Figura 13 Flavonoides identificados nos frutos de *S. terebinthifolius*..... 24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Condições cromatográficas..... 18

Tabela 2 Informações referentes ao uso popular..... 28

Tabela 3 Estudos de toxicologia *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius* 31

Tabela 4 Estudos de toxicologia aguda *in vivo* de extratos de *S. terebinthifolius*..... 36

Tabela 5 Estudos de toxicologia subcrônica *in vivo* de extratos de *S. terebinthifolius*..... 38

Tabela 6 Estudos de genotoxicidade *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*..... 40

Tabela 7 Estudos de atividade anti-inflamatória *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*..... 44

Tabela 8 Estudos de atividade anti-inflamatória *in vivo* de *S. terebinthifolius*..... 47

Tabela 9 Estudos clínicos de fase I para *S. terebinthifolius*..... 49

Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *S. terebinthifolius*..... 51

Tabela 11 Estudos clínicos de fase III para *S. terebinthifolius*..... 55

Tabela 12 Informações ao paciente a respeito do uso de *Schinus terebinthifolius*..... 57

Tabela 13 Informações técnicas a respeito do uso de *S. teebinthifolius* 57

Tabela 14 Medicamentos registrados na Anvisa com o nome do princípio *terebinthifolius*..... 59

Tabela 15 Depósito de patente para a espécie *S. terebinthifolius*, no INPI.... 61

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CG	Cromatografia Gasosa
CG/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrômetro de Massas
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EH	Extrato Hidroetanólico
G	grama
i.p.	Intraperitoneal
Kg	kilograma
LC	Cromatrografia Líquida
MS	Espectrômetro de Massas
MTT	Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio
Min	minuto
mL	Mililitro
Mg	Miligrama
N.D.	Não descrito
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	peso
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
RMN C^{13}	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN H^{1}	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
Rf	Fator de Retenção
SUS	Sistema Único de Saúde
TPO	Tireóide-peroxidase
Tr	Tempo de retenção
UV/Vis	Ultravioleta/Visível
v.o.	Via oral
V	volume
µg	micrograma

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO *1*

1.1 NOMENCLATRA BOTÂNICA **1**

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA **1**

1.3 FAMÍLIA **1**

1.4 FOTO DA PLANTA **1**

1.5 NOMENCLATURA POPULAR **1**

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA **2**

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS **3**

2 INFORMAÇOES BOTÂNICAS *4*

2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL **4**

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA **4**

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA **5**

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES **6**

3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE *9*

3.1 ESPÉCIE VEGETAL/DROGA VEGETAL **9**

3.1.1 Caracteres Organolépticos 9

3.1.2 Requisitos de pureza 9

3.1.3 Granulometria 11

3.1.4 Prospecção fitoquímica 11

3.1.5 Testes físico-químicos 11

3.1.6 Testes de identificação 12

3.1.7 Testes de quantificação 13

3.2 DERIVADO VEGETAL **18**

3.3 PRODUTO FINAL /MEDICAMENTO FITOTERÁPICO **19**

3.3.1 Formas farmacêuticas 19

3.3.2 Testes específicos para cada forma farmacêutica 20

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA *21*

4.1 INFORMAÇÕES SOBRE USOS POPULARES/TRADICIONAIS **21**

4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS **21**

4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS **24**

4.3.1 Estudos Toxicológicos 24

4.3.2 Estudos Farmacológicos 36

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS 41

4.4.1 Fase I 41

4.4.2 Fase II 43

4.4.3 Fase III 46

4.4.4 Fase IV 46

4.4.5 Estudos Observacionais 46

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO 46

4.5.1 Vias de Administração 46

4.5.2 Dose Diária 47

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo) 47

4.5.4 Período de Utilização 47

4.5.5 Contra Indicações 47

4.5.6 Grupos de Risco 49

4.5.7 Precauções de Uso 49

4.5.8 Efeitos Adversos Relatados 49

4.5.9 Interações Medicamentosas 49

4.5.10 Informações de Superdosagem 49

5 INFORMAÇÕES GERAIS 51

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA 51

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS 51

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO 51

5.4 ROTULAGEM 51

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS 51

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL 53

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATRA BOTÂNICA

Schinus terebinthifolius Raddi (1, 2). (Figura 1)

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

Schinus terebinthifolia Raddi (1), *Sarcotheca bahiensis*, *Schinus antiarthriticus*, *Schinus mellisii*e, *Schinus mucronulatus* (2).

1.3 FAMÍLIA

Anacardiaceae (1, 2).

1.4 FOTO DA PLANTA

Figura 1 Folhas e frutos de *Schinus terebinthifolius* Raddi (2)

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

A espécie *S. terebinthifolius* é conhecida popularmente como aroeira-da-praia, aroeira-precoce, aroeira-mansa, aroeira-vermelha, aroeira-pimenteira, aroeira-do-bejo, aroeira-negra, aroeira-branca, aroeira-do-campo, aroeira-do-sertão, aroeira-do-paraná (1, 3), aroeira-de-

remédio, aroeira-mansa, aroeira-vermelha (1). Nos Estados Unidos recebe a denominação de “christmas-berry”, “brazilian pepper” e “florida holly”, peppertree; na Alemanha é conhecida como “brasilianischer pfeffer” e “peruanischer pfeffer”; na Espanha, “pimentero del Brasil” e “turbinto”; na França “faux poivrier” e “poivre rose”; e em Cuba é chamada de cobal (4-6).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Schinus terebinthifolius Raddi, que possui distribuição tropical e subtropical (7) é originária da América do Sul, nativa do Brasil, Paraguai, Uruguai e leste da Argentina (3). É largamente distribuída por todo território brasileiro, estendendo-se desde Pernambuco até Rio Grande do Sul e pode ser encontrada na Europa, onde a cultivam como espécie ornamental, América Central e Sul dos Estados Unidos, principalmente na Flórida, onde tem um comportamento invasor (8, 9). Segundo Silva-Luz e Pirani (2012), a espécie é encontrada nos seguintes estados brasileiros: Piauí, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Bahia, Alagoas e Sergipe (Nordeste); Mato Grosso do Sul (Centro-Oeste); Rio de Janeiro, Minas Gerais, Espírito Santo e São Paulo (Sudeste); e Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul (Sul).

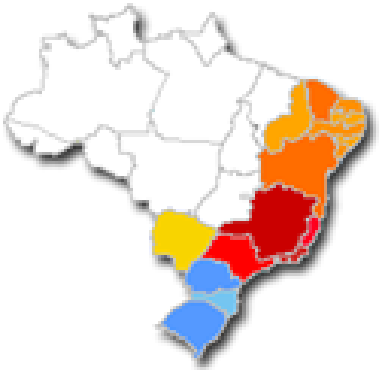

Figura 2 Distribuição geográfica da espécie *S. terebinthifolius* no Brasil (1).

Devido à facilidade de adaptação a diversos habitats, a espécie pode sobreviver em estações secas, é facilmente vista por toda a faixa litorânea do Brasil, mas também em terrenos secos, habitando várias formações vegetais (3, 6, 10, 11).

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

A família Anacardiaceae possui várias espécies de aroeira. Além de *S. terebinthifolius*, as espécies *Schinus molle* (aroeira-mansa, aroeira-folha-de salsa) (1), *Lithraea molloides* (aroeira-branca, aroeira-brava, aroeira-miúda, aroeirinha) (1) e *Myracrodruon urundeuva* (aroeira, aroeira-do-sertão)(1) também são conhecidas pelo mesmo nome popular.

2 INFORMAÇOES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

Segundo o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasilieira, o farmacógeno da espécie *S. terebinthifolius* são as cascas do caule (Figura 3) secas (12). No entanto, folhas, frutos e raízes também são utilizados em remédios na medicina popular (13).

Figura 3. Tronco com casca de *S. terebinthifolius* (http://sites.unicentro.br/wp/manejoflorestal/7976-2/).

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Schinus terebenthifolius Raddi atinge de 5-10 m de altura e 20-30 cm de diâmetro, pode ser encontrada na forma de arbusto ou árvore. A copa é ovóide, com um tronco tortuoso, revestido por uma casca grossa (3, 14-16). As cascas apresentam-se como fragmentos de comprimento variável, em pedaços curvos ou enrolados em tubo, com 1-5 mm de espessura. Sua superfície externa apresenta-se na cor parda, fendida no sentido longitudinal e um tanto no sentido transversal, enquanto sua superfície interna apresenta-se avermelhada e com estrias no sentido longitudinal. A casca é impregnada de matéria resinosa, que aparece frequentemente em sua superfície (9, 17-20). Suas folhas são perenes, verde-escuras, apresentam 10-15 cm de comprimento por 2-3 cm de largura, são compostas imparipinadas, com pecíolos cilíndricos na parte inferior e mais ou menos alados; três a dez pares de folíolos, oblongos a elípticos, estreitos na base e obtuso ou agudo ou ainda providos de um pequeno

dente no ápice, cerrados, membranáceos, glabros (3, 4, 14). As suas flores apresentam coloração de amarelo a branco, são pequenas e agrupadas em panículas. O período de florescimento ocorre nos meses de setembro a janeiro (3, 4). Seus frutos são numerosos, pequenos, em forma de drupa, tem coloração vermelho brilhante, mas inicialmente são verdes. A casca dos frutos é vermelha, e envolve a única semente marrom-escura envolvida por uma secreção pegajosa, e mede cerca de 0,3 milímetros de diâmetro (3, 4, 21, 22). A frutificação predomina durante os meses de janeiro a julho (3). Sua raiz é pivotante, bastante desenvolvida, favorecendo sua sobrevivência a ambientes adversos (5).

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

O sistema de revestimento caulinar é representado pela epiderme, que é unisseriada e possui tricomas similares ao da folha. O felogênio se instala superficialmente e o córtex mostra várias camadas de células parenquimáticas. Em meio a estas, encontram-se fibras e células pétreas, isoladas ou em grupamentos, que podem formar uma bainha esclerenquimática incompleta. O floema consiste de um cilindro externo ao xilemático, o qual é totalmente lignificado, apresenta elementos traqueais dispostos em fileiras ou em pequenos grupos, e é percorrido por raios estreitos que se prolongam até o floema. Canais secretores também estão presentes na medula, que se constitui de células parenquimáticas, de paredes levemente espessadas, que exibem pontoações e contêm amiloplastos. Células com conteúdo fenólico, prismas e drusas de oxalato de cálcio são encontradoas no córtex, no floema e na medula (23)

Nas folhas de *S. terebinthifolius*, em vista frontal do folíolo, as paredes anticlinais da epiderme são praticamente poligonais e apresentam campos de pontoação primária nítidos. A folha é hipoestomática, mostrando estômatos do tipo anomocítico. Encontram-se tricomas tectores e glandulares. Estes são capitados, de pedicelo curto e cabeça pluricelular. Em secção transversal, a espécie mostra nervura central biconvexa e há vários feixes vasculares colaterais, em arranjo cêntrico. Canais secretores, de lúmen relativamente grande, dispõem-se nas proximidades do floema. Na região internervural, a epiderme consiste de uma camada de células alongadas periclinalmente e os estômatos estão inseridos no mesmo nível em relação às demais células em ambas as espécies; o tamanho das células é semelhante e ocorre uma camada subepidérmica parenquimática. A espécie possui mesófilo dorsiventral, percorrido por

feixes vasculares de pequeno porte, ocasionalmente associados a canais secretores, além de células contendo compostos fenólicos e cristais de oxalato de cálcio e prismas (23).

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

Há varias espécies de aroeira, entre as quais *S. molle* e *M. urundeuva* apresentam-se como espécies vegetais similares a espécie *S. terebinthifolius*.

S. terebinthifolius (Figurs 4) e *S. molle* (Figura 4) apresentam-se como árvores dióicas e fêmeas, com frutos pequenos de coloração vermelha dispostos em cachos, além de serem usadas na medicina popular para algumas atividades terapêuticas em comun, se faz relevante que estas espécies sejam diferenciadas botanicamente para evitar a troca.

S. terebinthifolius ocorre na mata atlântica desde o Rio Grande do Norte até o Rio Grande do Sul, enquanto que a *S. molle* é nativa do Sul e Sudeste (24). Ambas as espécies são árvores de grande porte, com copa globosa, no entanto, o tronco da *S. terebinthifolius* tem maior diâmetro (30-60 cm) em relação a *S. molle* (25-35 cm); os frutos de *S. terebinthifolius* têm coloração vermelho brilhante e as folhas são compostas imparipnadas, enquanto que os de *S. molle* apresentam coloração marrom e folhas pêndulas (24).

Objetivando identificar as folhas de duas espécies de aroeira *M. urundeuva* (aroeira-do-sertão) (figuras 5) e *S. terebinthifolius* (aroeira-vermelha) e favorecer a distinção entre elas, Duarte e colaboradores compararam a anatomia foliar dessas plantas medicinais, e conseguiram encontrar aspectos microscópicos que são facilmente reconhecíveis e permitem distinguir essas espécies. Ambas compartilham vários caracteres anatômicos, no entanto, elas podem ser distinguidas com relação a tipos de tricomas e de cristais de oxalato de cálcio, ocorrência diferencial de estômatos nas faces epidérmicas e presença de camada subepidérmica (25).

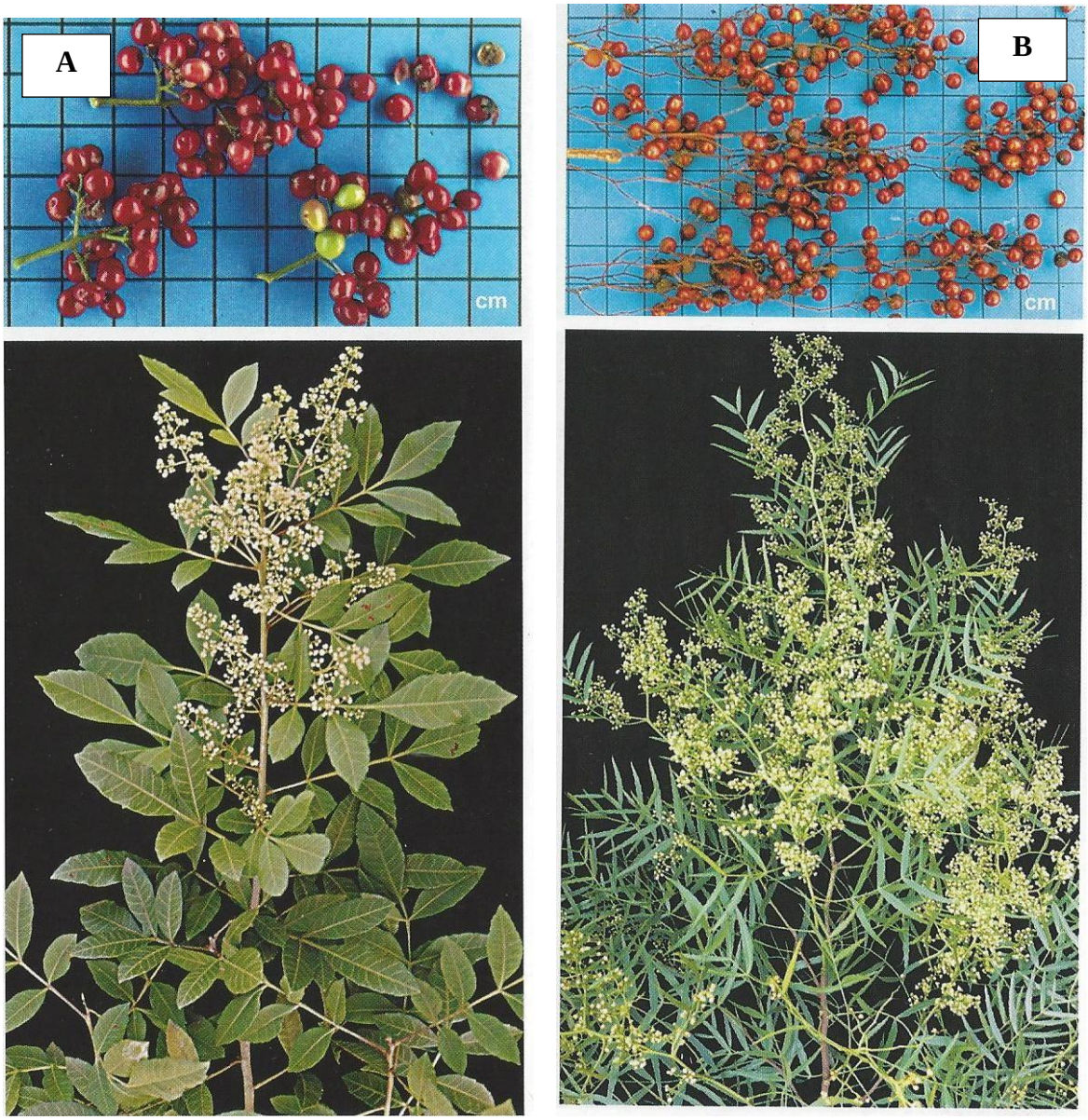

Figura 4 Folha, flores e frutos de *S. terebinthifolius* (A) e *S. molle* (B) (24).

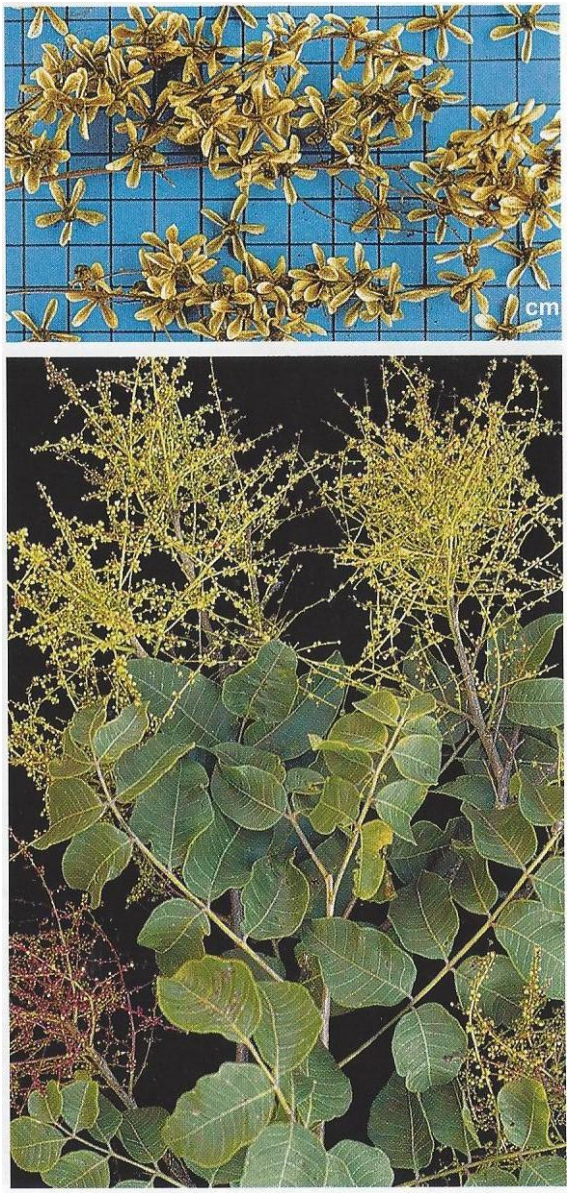

Figura 5 Flores e folhas de *Myracrondruon urundeuva* (24).

3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL/DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres Organolépticos

O farmacógeno de *S. terebinthifolius* constitui a casca do caule (12), no entanto, folhas e frutos também são utilizados na medicina popular (13) (DUKE et al., 2002).

As cascas de *S. terebinthifolius* apresentam-se na cor parda externamente enquanto que sua superfície interna apresenta-se avermelhada. A casca é impregnada de matéria resinosa, que aparece freqüentemente em sua superfície (19). Suas folhas verde-escuras e suas flores são pequenas e apresentam coloração de amarelo a branco (3).

Não há monografia em farmacopeias oficiais para a espécie vegetal *S. terebinthifolius*, assim, abaixo, segue as informações obtidas de alguns estudos realizados considerando a casca como droga vegetal.

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 *Perfil de contaminantes comuns*

Dado não encontrado na literatura pesquisada. Não foram encontrados relatos específicos para *S. terebinthifolius* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados. Segundo a Farmacopeia Brasileira 5ª edição, 2010, os contaminantes macroscópicos devem ser avaliados, cujo limite máximo não pode exceder 2% (26). a

3.1.2.2 *Microbiológicos*

Dado não encontrado na literatura pesquisada. Não foram encontrados relatos específicos para a *S. terebinthifolius* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados. O teste deve ser realizado conforme

os métodos gerais da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) e seguir os limites determinados nela.

3.1.2.3 *Perda por dessecação (Umidade)*

A perda por dessecação foi determinada em dois estudos. Braz e colaboradores (2012) determinaram o teor de umidade de acordo com os métodos gerais da Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, 2010, obtendo o valor de 12,93% ± 0,48 (27). Silva (2009) também determinou o teor de perda por dessecação usando o método descrito por Cardoso em 2002 (segue descrito abaixo), obtendo o valor de 11,80% ± 0,4 (28).

Método para determinação da perda por dessecação: O teor de umidade foi determinado por método gravimétrico, empregando-se balança analítica dessecadora com sistema de infravermelho. Cerca de 1,0 g da droga vegetal moída foi exatamente pesado em placa de Petri, previamente tarada e dessecada por 20 min à temperatura de 110 ºC. O resultado foi calculado em relação a 100 g da droga, pela média de três determinações (29).

3.1.2.4 *Metal pesado*

Dado não encontrado na literatura pesquisada. Não foram encontrados relatos específicos para *S. terebinthifolius* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados. O teste deve ser realizado conforme os métodos gerais da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) e seguir os limites determinados nela. A OMS (2007) recomenda que não exista mais do que 10 mg/kg de chumbo e 0,3 mg/kg de cádmio em espécies vegetais (30).

3.1.2.5 *Resíduos Químicos*

Dado não encontrado na literatura pesquisada. Não foram encontrados relatos específicos para *S. terebinthifolius* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados. Não há literatura na Farmacopeia Brasileira, então os guias da OMS (2007) podem ser utilizados.

3.1.2.6 *Cinzas*

Dado não encontrado na literatura pesquisada. Não foram encontrados relatos específicos para *S. terebinthifolius* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados. Pode ser realizado o teste presente na Farmacopeia Brasileira 5ª edição. O limite é de 8% para cinzas totais e 12 % para cinzas sulfatadas (26).

3.1.3 Granulometria

Não há literatura na Farmacopeia Brasileira, então os guias da OMS (2007) podem ser utilizados. O estudo realizado por Silva (2009) mostrou que maior porcentagem de partículas encontra-se numa faixa granulométrica que varia de 0,840 a 0,420 mm. Empregou-se a técnica da granulometria por tamisação. Determinou-se com dois tamises, de 2,000 e 0,149 mesh e coletor, escolheu-se mais quatro tamises intermediários, com abertura de malha de 0,840; 0,420; 0,250 e 0,177 mesh, segundo a DIN 4188, tarando-os individualmente (28).

3.1.4 Prospecção fitoquímica

Foram identificados resultados positivos para flavonoides, cumarinas iridoides, taninos condensados, compostos fenólicos simples, metilxantinas, alcaloides, monoterpenos, sesquiterpenos, açúcares e saponinas (27, 31).

3.1.5 Testes físico-químicos

Não foram encontrados relatos específicos para *S. terebinthifolius* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados.

3.1.6 Testes de identificação

Não foram encontrados relatos específicos para a espécie *S. terebinthifolius* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados. A Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010) orienta que seja realizado teste conforme método geral para CCD (26).

No trabalho desenvolvido por Braz e colaboradores (2012), foi proposto um método de identificação para *S. terebinthifolius* por meio de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), utilizando como marcadores o ácido gálico e a catequina. Na tabela 1, estão descritas as condições cromatográficas (27).

Tabela 1 Condições cromatográficas para a análise do extrato das cascas de *S. terebinthifolius*.

Padrão	Sistema eluente	Revelador	*Rf*	Referência
Ácido gálico	Tolueno: acetato de etila: metanol: ácido fórmico (75:25:10:6)	Cloreto férrico 1% em metanol	0,81	Figura 4
Catequina	Acetato de etila: tolueno: ácido fórmico: água (80:10:5:5)	Vanillina perclórica + 105 ºC/5 min	0,20	Figura 5

Figura 6 CCD comparativa entre do extrato das cascas de *S. terebinthifolius* (A) e a catechina (B). Fase móvel: Acetato de etila: tolueno: ácido fórmico: água (80:10:5:5). Revelador: Vanillina perclórica + 105 ºC/5 min

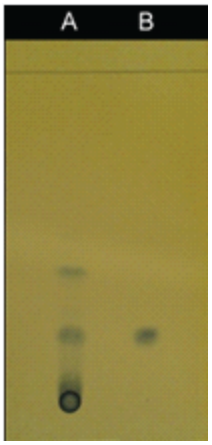

Figura 7 CCD comparativa entre o extrato das cascas de *S. terebinthifolius* (A) e o ácido gálico (B). Fase móvel: Toluene: acetato de etila: metanol: ácido fórmico (75:25:10:6). Revelador: Cloreto férrico 1% em metanol

3.1.7 Testes de quantificação

Apesar de não haverem métodos descritos em compêndios oficiais, foram encontrados alguns trabalhos na literatura para análise quantitativa da espécie/droga vegetal de *S. terebinthifolius*. Silva (2009) quantificou o teor de taninos e polifenóis totais nas cascas de *S. terebinthifolius* por espectroscopia de ultravioleta/visível (UV/Vis) obtendo um teor de 32 % para taninos e de, aproximadamente, 35 % para polifenóis (28). Bernardes (2010) quantificou por especrofotometria de UV-Vis o teor de taninos condensados e hidrolisáveis para os frutos e cascas de *S. terebinthifolius*, não sendo possível detectar os hidrolisáveis, enquanto os taninos condensados foram detectados em 2,7 % para os frutos e 2,54 % para as cascas. Neste mesmo artigo foi realizada a quantificação de polifenóis totais para os frutos e as cascas, obtendo 125,4 % e 122,0 % para os frutos e cascas respectivamente. Observa-se baixa concentração de fenóis totais nos frutos e cascas de aroeira, que pode estar relacionado a metodologia de extração (maceração com acetona/água 7:3,v/v) (14).

3.1.7.1 *Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não*

Em um estudo de quimiossistemática para a espécie *S. terebinthifolius*, Hering (2009), em sua dissertação de mestrado, fez um levantamento de quantas e quais classes de compostos do metabolismo secundário já haviam sido descritas (32) (Figura 8).

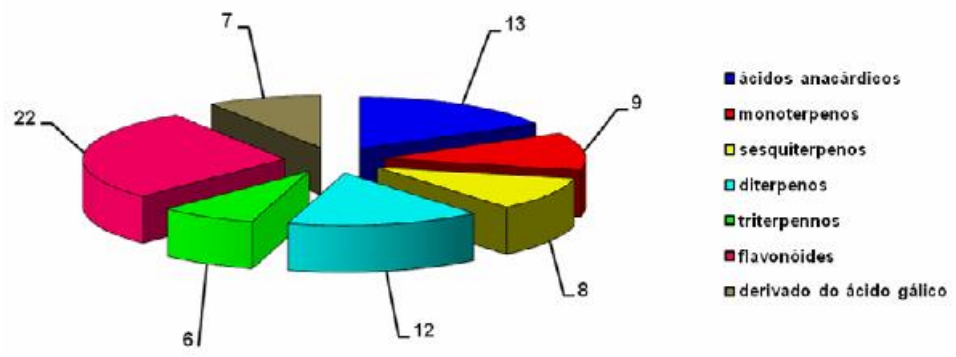

Figura 8 Classe de metabólitos secundários isolados da espécie *S. terebinthifolius* (32).

Nesse mesmo estudo, Heringer (2009) identificou nove substâncias das cascas de *S. terebinthifolius* por meio de técnicas espectroscópicas de RMN H^1, RMN C^{13} e CG/MS: os terpenos aristolona e α-amirina, e os compostos fenólicos luteolina, quercetina, canferol, galato de etila, catequina, gallocatequina e agathisflavona (32) (Figuras 9 e 10).

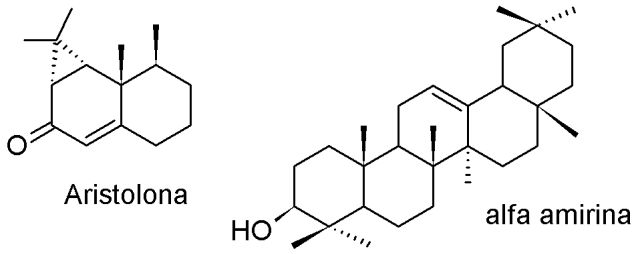

Figura 9 Terpenos isolados por Heringer (2009) das cascas de *S. terebinthifolius*.

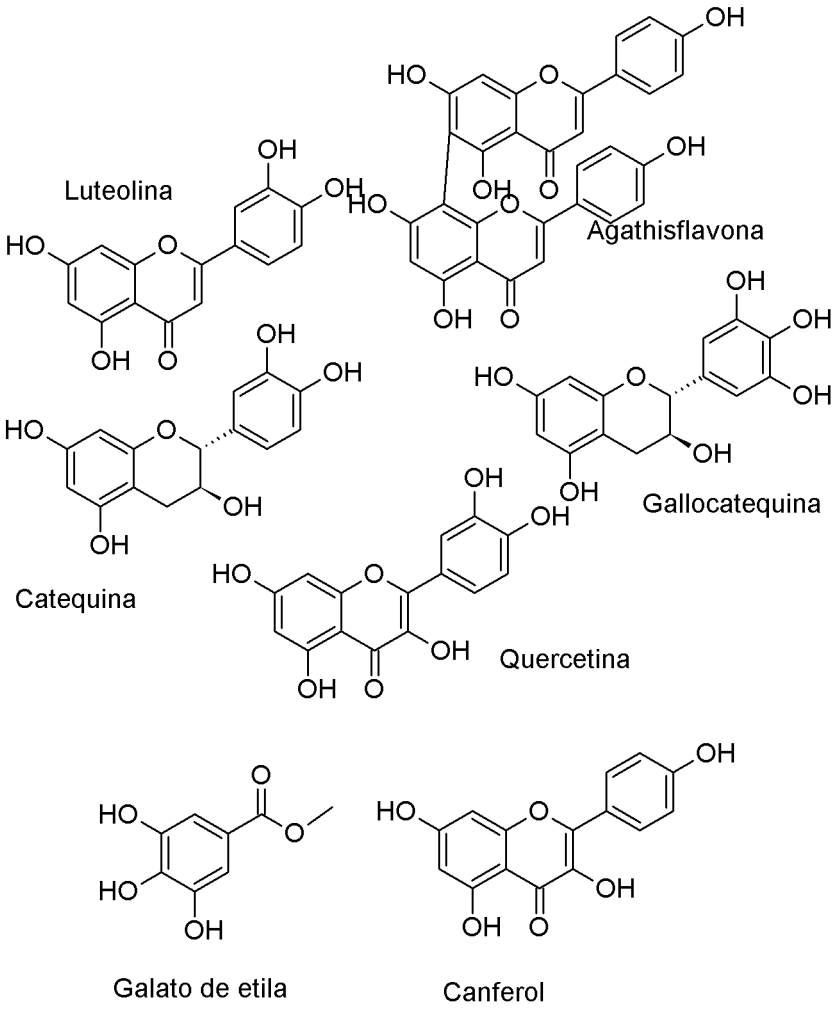

Figura 10 Compostos fenólicos isolados por Heringer (2009) das cascas de *S. terebinthifolius.*

As folhas são ricas em taninos e óleos essenciais (18). Johann e cols (2010) identificaram dois compostos com atividade antifúngica (33). Ceruks e cols (2007) identificaram a partir das folhas de *Schinus terebinthifolius* o galato de etila, miricetrina, quercitrina, galato de metila e miricetina (34). Santos (2010) identificou a partir das folhas de aroeira o ácido gálico com potencial alelopático (35). Santana e cols (2012) isolaram 6 compostos das folhas dessa espécie: ácido gálico, galato de etila, galato de metila, trans catequina, quercitrina e afzelina (36). Alguns compostos isolados das folhas de *S. terebinthifolius* estão descritos na figura 11.

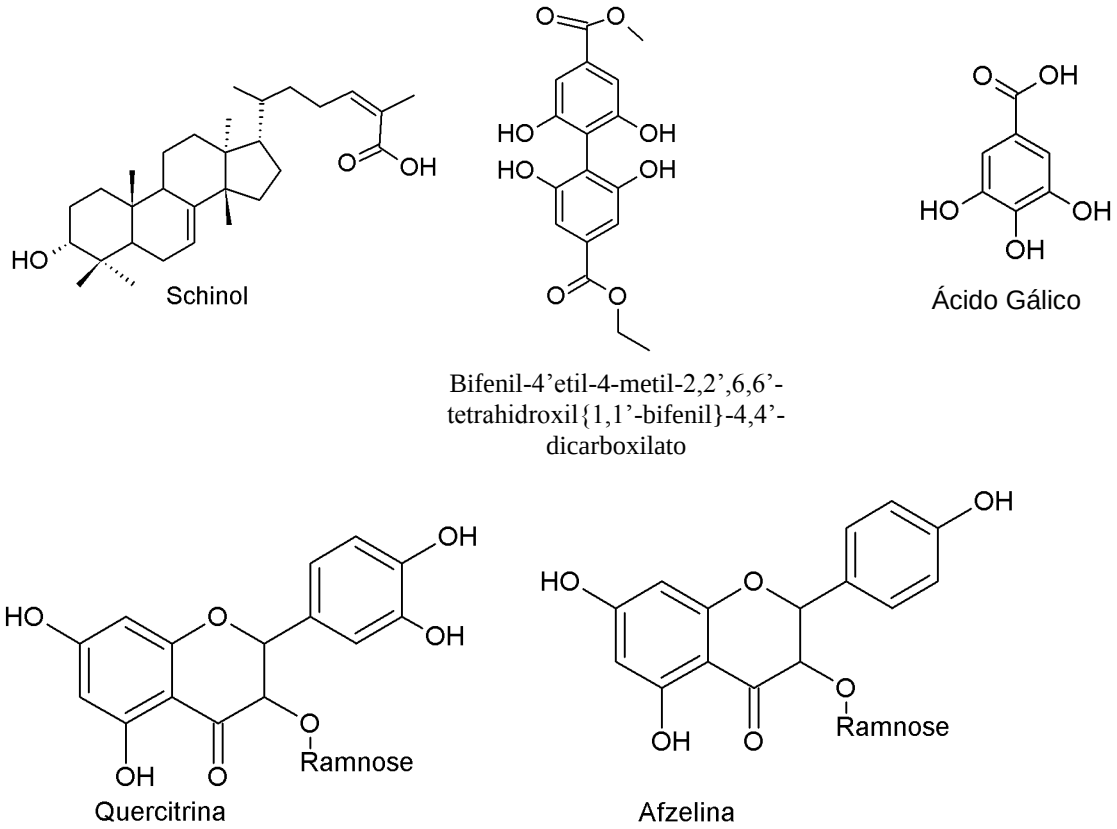

Figura 11 Compostos com atividade antifúngca das folhas de *S. terebinthifolius.*

Farag (2008) isolou 6 compostos das folhas de *S. terebinthifolius*: 2 ésteres do ácido quínico, ácido 5-*O*-caffeoilquinico (1) e ácido 5-*O*-coumaroilquinico (2); 3 glicosídeos de mirecetina, mirecetina 3-*O*-α-L-rhamnopyranosyl (1‴6″) β-D-galactopiranosideo (37), mirecetina 3-*O*-β-D-glucuronideo (**4**), e mirecetina 3-*O*-β-Dgalactopiranosideo (**5**); 1,6-digalloil-β-D-glicose (**6**); e (+)-catequina (**7**) foram isolados e identificados pela primeira vez para as folhas de *Schinus terebinthifolius* Raddi (38) (Figura 12).

Bernardes (2010) em sua tese de mestrado identificou três flavonoides nos frutos de *S. terebinthifolius*, a rutina, a quercetina e a apigenina (14) (Figura 13). Degáspari e cols (2004) estudaram o extrato alcoólico dos frutos e verificaram a presença de apigenina e ácido elágico, e nos frutos relataram a presença de componentes tóxicos, entre os quais se destaca o cardanol, além de um alto teor de taninos. As sementes são ricas em óleo essencial constituído de terpenos (10).

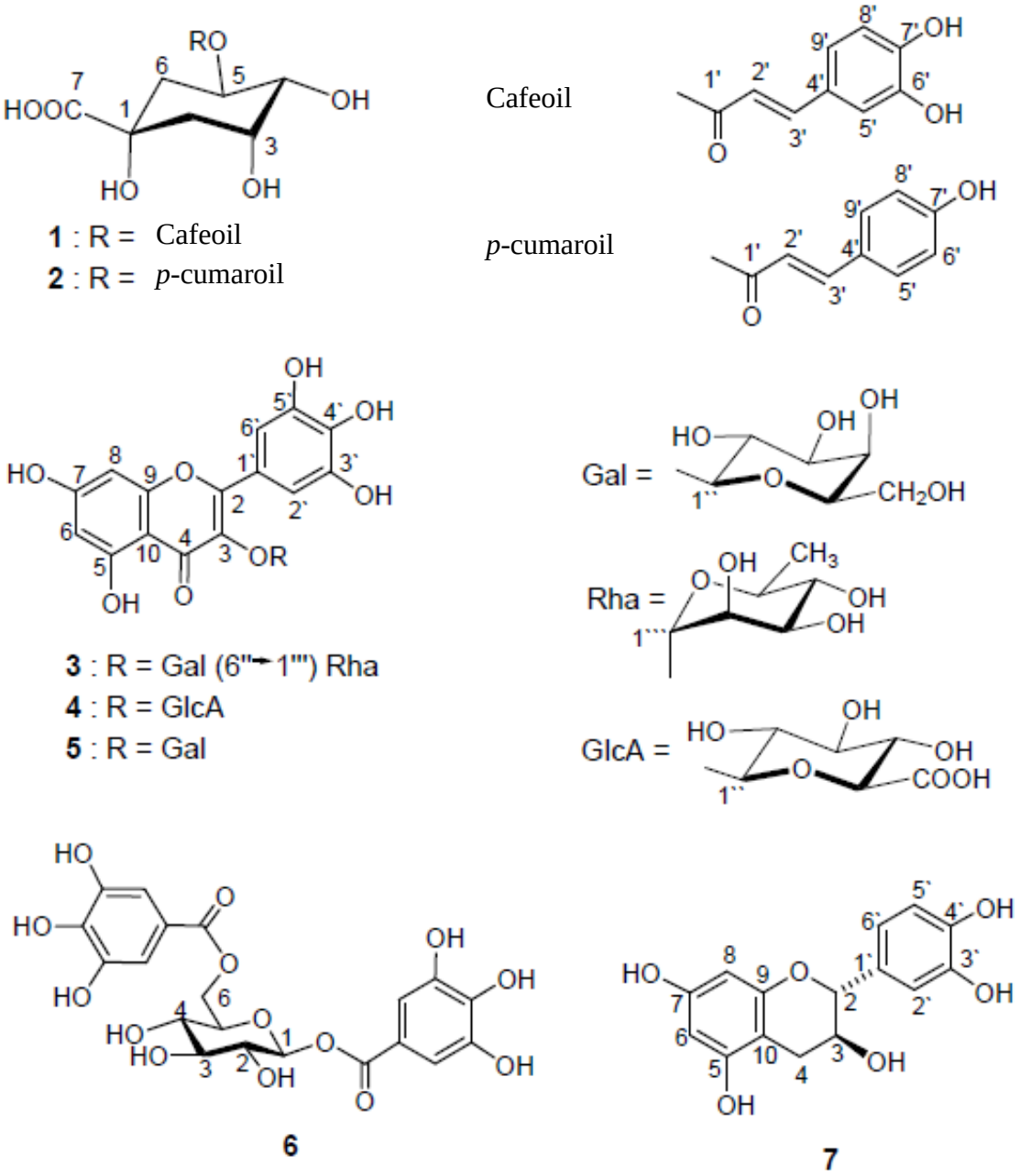

Figura 12 Compostos isolados para as folhas de *S. terebinthifolius* (38) (FARAG, 2008).

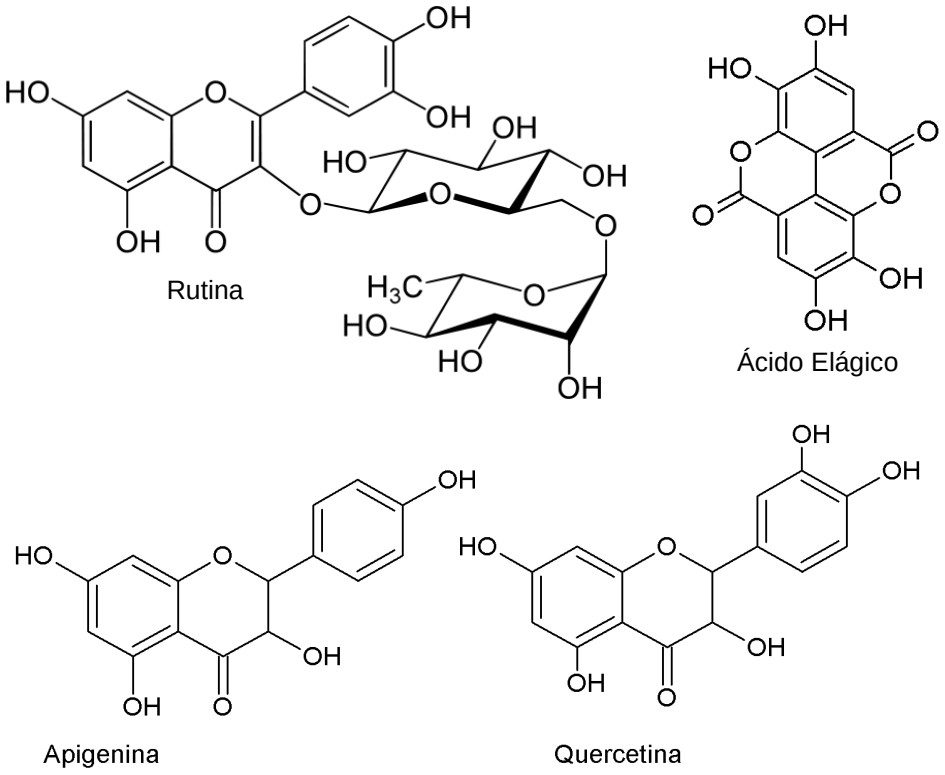

Figura 13Flavonoides identificados nos frutos de *S. terebinthifolius*

3.2 DERIVADO VEGETAL

Assim como para a espécie e droga vegetal, não há monografia nas farmacopeias oficiais para derivados de *S. terebinthifolius*, logo, são empregados os métodos e especificações estabelecidos para droga vegetal disponíveis na Farmacopeia Brasileira ou métodos e especificações existentes para derivados na literatura.

A seguir, são descritos alguns estudos realizados com derivados vegetais. O farmacógeno da espécie *S. terebinthifolius* são as cascas, no entanto, muitos estudos se encontram realizados com as folhas e frutos, especialmente naquele que o derivado da droga vegetal é o óleo essencial ou volátil. Barbosa e colaboradores (2007) analisaram os óleos voláteis dos frutos e das folhas de *Schinus terebinthifolius* por CG/EM. Entre as amostras de óleos presentes nas folhas frescas, folhas frescas em floração e nos frutos verdes se observa a predominância dos mesmos constituintes químicos, destacando-se os compostos β-pineno (10,21%), α-terpineol (5,35%), β-elemeno (5,92%), (E)- cariofileno (13,61%), germacreno-D (37,55%), biciclogermacreno (20,82%), Epi-α- murolol (9,89%), δ-cadineno (15,48%) e α-cadinol (20,60%), a maioria sesquiterpenos (39). Santos e cols (2010) também identificaram 3

constituintes do óleo essencial das folhas desta espécie por CG/EM: α-pineno, sabineo e biciclogermacreno (40). Outro estudo com óleo essencial foi o realizado por Bendaoud e cols (2010), eles identificaram 62 constituintes, entre os quais enumera-se: *α*-felandreno 46,52%, *β*-felandreno 10,61%, *α*-terpineol 5,60%, *α*-pineno 6,49%, *β*-pineno 3,09% e *p*-cimeno 7,34% (41). Existem diversos outros estudos na literatura com óleo essencial como derivado (42-47)

Foram encontrados 2 estudos com o extrato seco das cascas de *S. terebinthifolius*. Do extrato seco produzido por liofilização a partir de um extrato aquoso foi quantificado o teor de taninos totais: 11,01% ± 0,13 por espectroscopia de UV/Vis (28). O trabalho de Vasconcelos e colaboradores (2005) teve por objetivo padronizar um método para produção de um extrato seco frente ao tipo e concentração do adjuvante, bem como otimização das condições de extração; o extrato seco foi obtido por secagem por aspersão em Mini-Spray Dryer a partir de um macerado com etanol 70% como líquido extrator na proporção de 1 g:100 mL (p/v). Os extratos secos obtidos a temperatura inferior a 140ºC apresentaram enegrecimento, formação de aglomerados e alteração na forma física (48).

Mais dois estudos foram encontrados na literatura. A partir de um extrato aquoso (0,75 g: 150 mL, p/v) das folhas de *S. terebinthifolius* obtido por decocção, foi padronizada uma metodologia de doseamento de polifenóis totais por espectroscopia de UV/Vis (49). Um estudo com o extrato hidroetanólico 40% das cascas da espécie teve como objetivo desenvolver e validar metodologia analítica para doseamento de ácido gálico e taninos por Cromatografia Líquida. O método foi validado segundo a Resolução RE nº. 899, de 29 de maio de 2003/ANVISA (50). A metodologia desenvolvida foi uma fase móvel constituída de metanol e água acidificada com ácido fórmico (pH 2,7) e um tempo de análise de 20 min. O ácido gálico obteve uma recuperação de 99,13% (51).

3.3 PRODUTO FINAL /MEDICAMENTO FITOTERÁPICO

3.3.1 Formas farmacêuticas

Gel utilizando extrato seco de *S. terebintifolius* (28).

3.3.2 Testes específicos para cada forma farmacêutica

Não foram encontrados relatos específicos para *S. terebinthifolius* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados.

No trabalho realizado por Silva, 2009, foi desenvolvida e validada a metodologia por espectrofotometria UV-Vis para a determinação de polifenóis totais gel de aroeira, conforme a Resolução RE nº. 899, de 29 de maio de 2003/ANVISA: "Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos" (50). Os resultados em polifenóis totais obtidos (0,78 % ± 0,008), através de análises estatísticas, demonstrou que o método é analiticamente possível, exato e preciso. Além disso, foi realizado teste de estabilidade preliminar segundo a Resolução nº1/2005 ANVISA (52) que mostrou que, nas condições empregadas houve decréscimo no teor de polifenóis totais entre o tempo 0 e o tempo final, 30 dias. A análise estatística (ANOVA) demonstrou diferenças significativas entre os teores de polifenóis totais em todos os tempos analisados (28).

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 INFORMAÇÕES SOBRE USOS POPULARES/TRADICIONAIS

A literatura etnobotânica relata o uso das cascas, com base na tradição popular, na forma de cozimento (decocto), especialmente pelas mulheres, durante vários dias, em banhos de assento após o parto como anti-inflamatório e cicatrizante, ou como medicação caseira para o tratamento de doenças do sistema urinário e do aparelho respiratório, bem como nos casos de hemoptise e hemorragia uterina. As folhas e os frutos são adicionados à água de lavagem de feridas e úlceras; (24).

Santos e colaboradores (2009) realizaram um estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas para problemas bucais na cidade de João Pessoa, PB, e relataram que a indicação popular da ingestão por via oral do infuso de *S. terebinthifolius* para casos de inflamação bucal (53). Leitão e colaboradores (2008) descreveram seu uso medicinal e ritualístico em um estudo etnobotânico com plantas úteis comercializadas em feiras livres em Petrópolis e Nova Friburgo, Rio de Janeiro, Brasil (54). Também foi relatado seu uso em cicatrizes de feridas, inflamações, dores de mulheres, mágico-religioso (55). Em um estudo realizado por Albertasse, Tomaz e Andrade (2010), o xarope e o banho de assento das folhas e cascas da espécie foram descritos como formas de utilização, e usados para úlcera e tosse, como cicratizante e anticaspa (56). O chá das cascas e as folhas da espécie são usados para lavar feridas, e, além disso, para gripes, dor de dente, ferida na boca, dor de garganta, asma, febre e doenças femininas (57-59).

4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS

A espécie *S. terebinthifolius* está presente no anexo I da RDC 10/2010 que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (60). Considerando o largo uso tradicional da espécie e sua segurança na posologia proposta, foi elaborado um quadro apresentando como parte utilizada as cascas e folhas da

espécie, uma vez que a RDC 10/2010 só contempla as cascas, e muitos ensaios clínicos e pré-clínicos são realizados com as folhas. (Quadro 1).

Tabela 2 Informações referentes ao uso popular.

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte utilizada	Formas de utilização	Posologia e modo de usar	Via de administração	Uso (A = adulto, I = infantil)	Alegações *	Contra-indicações	Efeitos adversos	Informações adicionais de embalagem	Referên-cias
Schinus terebinthifolius	Aroeira	Cascas e folhas	Chá das cascas; banhos de assento		Via oral, vaginal e tópica	A	Antiinfla-matório, cicatrizante e uso ginecológico	Hipersensibilidade ao extrato da planta. O extrato dessa planta não pode ser utilizado por mulheres grávidas, pois um estudo de toxidade subcrônica demostrou que malformações ósseas foram induzidas em filhotes de ratas após administração oral do extrato.	O uso vaginal de do extrato de aroeira pode causar desconforto local, como ardor, queimação, irritação e assadura. O uso agudo e crônico via oral do extrato de aroeira não causa alterações clínicas, laboratoriais e reações adversas significantes. Pequenas alterações na aspartato transaminase (AST) e fosfatase alcalina foram detectadas em mulheres.		(24, 53-59)

*As alegações deverão completar a frase: Usado tradicionalmente no tratamento sintomático de...

4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

4.3.1 Estudos Toxicológicos

4.3.1.1 *Toxicidade in vitro*

Existem diversos estudos de toxicidade *in* vitro para a espécie *S. terebinthifolius*, a maioria deles relacionados à citotoxidade. Na tabela 2 são apresentados os estudos de toxicidade *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius* relatados na literatura.

4.3.1.2 *Toxicidade Aguda*

A espécie *S. terebinthifolius* não apresentou morte nem sinais de intoxicação nos estudos de toxicidade aguda encontrados na literatura. Na tabela 3 são apresentados os estudos de toxicidade aguda de extratos de *S. terebinthifolius* relatados na literatura.

4.3.1.3 *Toxicidade Subcrônica*

Três estudos avaliaram a toxicidade subcrônica via oral de *S. terebinthifolius.* Abaixo, na Tabela 4, são apresentados os estudos de toxicidade subcrônica de extratos de *S. terebinthifolius* relatados na literatura.

O extrato dessa planta não pode ser utilizado por mulheres grávidas, pois um estudo de toxidade subcrônica demostrou que malformações ósseas foram induzidas em filhotes de ratas após administração oral do extrato (61).

4.3.1.4 *Toxicidade Crônica*

Não foram encontrados dados na literatura consultada.

Tabela 3 Estudos de toxicologia *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Extrato aquoso seco por *Spray dryer*	N.D.	Toxicologia *in vitro:*Citotoxicidade e ototoxicidade	Citotoxicidade e Fototoxicidade Segundo OECD 432	O extrato mostrou resultados negativos na indução da mutação no teste.	(62)
Folhas	Extrato aquoso seco por *Spray dryer*	N.D.	Toxicologia *in vitro:* Irritação Cutânea	Irritação Cutânea. Realizado com epiderme reconstituída (Episkin).	A viabilidade celular dos tecidos expostos ao extrato foi de 96 % comparada ao controle negativo, sendo considerado não irritante.	(62)
Folhas	Extrato aquoso seco por *Spray dryer*	0,001, 0,005, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5 e 1,0 mg/ mL.	Toxicologia *in vitro*	Atividade Tirosinase	O extrato mostrou uma significante e potente inibição dose dependente da atividade tirosinase, com valor de IC50 de 0.44 +/- 0.13 mg/mL.	(62)
Folhas	Extrato aquoso seco por *Spray dryer*	0,025, 0,05 e 0,075 mg/ mL	Toxicologia *in vitro:* Melanogênese	Melanogênese Células B16	A combinação de 0,025 mg/mL extrato *S. terebinthifolius* e 0,075 mg/mL de ácido linoléico (mistura 2) forneceu a melhor redução no teor de melanina (38,2 + / - 1,2%), mostrando. 13,13% de inibição adicional quando comparado com o efeito esperado pela soma dos efeitos isolados.	(62)
Cascas	Extrato aquoso e frações	N.D.	Toxicologia *in vitro:* Larvicida	Larvicida - Leishmannicida	O extrato etanólico e as frações hexânica e diclorometânica apresentaram atividade (essa frações apresentaram altas concentrações de terpenos).	(32)

Continuação Tabela 3 Estudos de toxicologia *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Óleo essencial (arraste a vapor)	86,22 até 862,20 µg/ mL	Toxicologia *in vitro:* larvicida	Larvicida; Larvasdo mosquitos*Stegomyia aegypti*	A dose inibitória mínima para o desenvolvimento das larvas foi 862,20 µg/ mL. A dose letal média (DL50) do óleo essencial de larvas foi de entre as concentrações de 172,44-344,88 µg/ mL.	(63)
Folhas e frutos	Extrato hidroalcoólico 70%	0.25%, 0.5% e 1.0% (a partir de 5 g do extrato bruto)	Toxicologia *in vitro:* larvicida	Larvicida; Machos e fêmeas da espécie *Phthorimaea operculella Zell*	Extrato etanólico de *Schinus terebenthiflius* (folhas) causou a maior depressão nos ovos depositados.	(64)
Folhas	Extrato metanólico	Células de câncer: 125 µg/mL; ouriço do mar: 100 a 1000 µg/mL	Toxicologia *in vitro:* atividade antitumoral	Atividade Antitumoral: Linhagens de células tumorais: MD: HL-60 (leucemia humana), células MCF-7 (mama humana), HCT-8 (cólon humano) e B16 (pele murina); ouriço do mar	*S. terebinthifolia* apresentou inibição da atividade proliferativa em células de leve a moderada.	(65)
Folhas	Extrato etanólico	100 µg/mL e diluições	Toxicologia *in vitro:* citotoxicidade	Citotoxicidade: linhagens de células tumorais HCT-8 (carcinoma do cólon humano), SF-295 (glioblastoma) e MDA-MB-435 (melanome),	Foi observado efeito citotóxico para a espécie.	(66)
Folhas	Extrato aquoso (infusão)	5 g/L e 0,5 g/L	Toxicologia *in vitro:* neurotoxicidade	Células Neuro-2ª; Ensaio de MTT	A espécie não apresentou efeitos neurotóxicos.	(67)

Continuação Tabela 3 Estudos de toxicologia *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Óleo essencial (arraste a vapor)	0,05, 0,5, 5,0, e 50,0µL/L de ar	Toxicologia *in vitro:* atividade fumegante	Atividade fumegante: ácaros (*Tyrophagus putrescentiae* e*Suidasia pontifica*)	A mortalidade das duas espécies com na concentração de 50µL/ L de ar S. terebinthifolius foi de 86,7 e 100%, respectivamente.	(68)
Folhas, raízes e cascas	Extratos hexano, diclometano e hidroalcoólico a 90%	Antiplasmódica: 10 µg/ mL; Antileishmania, antitripanossoma: 100 µg/ mL	Toxicologia *in vitro:* Antiprotozoário e antilevedura	*Plasmodium falciparum, Leishmaniachagasi*	O extrato diclorometano apresentou uma IC50 para o *Plasmodium falciparum* de 6,4 ± 0.86 µg/ mL. Por isso foi testada sua atividade leishmanicida e tripanomissida, no entanto a IC50 para essa espécie ultrapassou a concentração testada. Por essa motivo concluiu-se que a IC50 é maior que 100 µg/ mL.	(69)
Folhas, raízes e cascas	Extratos hexano, diclometano e hidroalcoólico a 90%	N.D.	Toxicologia *in vitro:* citotoxicidade	Ensaio de MTT;Células NIH-3T3.	O extrato diclorometano apresentou uma citotoxicidade de 205,19±0.33 µg/ mL.	(69)
Folhas, raízes e cascas	Extratos hexano, diclometano e hidroalcoólico a 90%	50 µg/ mL e diluição seriada	Toxicologia *in vitro:* citotoxicidade	Células tumorais HCT-8 (carcinoma do cólon humano), HL-60 (leucemia), SF-295 (cérebro) e MDA-MB-435 (melanome)	Uma forte atividade citotóxica foi estabelecida para o extrato diclorometao da espécie com IC50 de 5µg/ mL.	(70)
Frutos	Óleo essencial	150 µg/mL	Toxicologia *in vitro:* tripanomissida	Cultura de tripomastigotas; ensaio de MTT	Uma epoxidação do α-pineno resulta em perda da atividade antiparasitária, enquanto um a hidrogenação aumenta esta atividade.	(71)

Continuação Tabela 3 Estudos de toxicologia *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Óleo essencial (arraste a vapor)	0,05, 0,5, 5,0, e 50,0 µL/L de ar	Toxicologia *in vitro:* atividade fumegante	Atividade fumegante: ácaros (*Tyrophagus putrescentiae* e *Suidasia pontifica*)	A mortalidade das duas espécies com na concentração de 50 µL/ L de *S. terebinthifolius* foi de 86,7 e 100%, respectivamente.	(68)
Folhas, raízes e cascas	Extratos hexano, diclometano e hidroalcoólico a 90%	Antiplasmódica: 10 µg/ mL; Antileishmania, antitripanossoma: 100 µg/ mL	Toxicologia *in vitro:* Antiprotozoário e antilevedura	*Plasmodium falciparum, Leishmaniachagasi*	O extrato diclorometano apresentou uma IC50 para o *Plasmodium falciparum* de 6,4 ± 0.86 µg/ mL. Por isso foi testada sua atividade leishmanicida e tripanomissida, no entanto a IC50 para essa espécie ultrapassou a concentração testada. Por essa motivo concluiu-se que a IC50 é maior que 100 µg/ mL.	(69)
Folhas, raízes e cascas	Extratos hexano, diclometano e hidroalcoólico a 90%	N.D.	Toxicologia *in vitro:* citotoxicidade	Ensaio de MTT;Células NIH-3T3.	O extrato diclorometano apresentou uma citotoxicidade de 205,19±0.33 µg/ mL.	(69)
Folhas, raízes e cascas	Extratos hexano, diclometano e hidroalcoólico a 90%	50 µg/ mL e diluição seriada	Toxicologia *in vitro:* citotoxicidade	Células tumorais HCT-8 (carcinoma do cólon humano), HL-60 (leucemia), SF-295 (cérebro) e MDA-MB-435 (melanome)	Uma forte atividade citotóxica foi estabelecida para o extrato diclorometao da espécie com IC50 de 5µg/ mL.	(70)
Frutos	Óleo essencial	150 µg/mL	Toxicologia *in vitro:* tripanossomicida	Cultura de tripomastigotas; ensaio de MTT	Uma epoxidação do α-pineno resulta em perda da atividade antiparasitária, enquanto um a hidrogenação aumenta esta atividade.	(72)

Continuação Tabela 3 Estudos de toxicologia *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Extrato etanólico bruto	N.D.	Toxicologia *in vitro:* citotoxicidade	Ensaio de MTT; linhagens celulares de melanoma humano (A2058), adenocarcinoma da mama (MCF7) e leucemia (HL-60).	O extrato em EtOH mostrou potencial frente a diferentes linhagens tumorais humanas *in vitro*	(36)
Frutos	Óleo essencial (hidrodestilação)	Toxicidade de contato: 0,006-1 mg/cm2	Toxicologia *in vitro:*Toxicidade de Contato e Ensaio Fumigante	*S. oryzae* e *T. castaneum;*	O óleo essencial apresentou a atividade inseticida mais fraca contra *S. oryzae* e *T. castaneum*. Exibiu toxicidade fumigante moderada contra *S. oryzae*, apresentando LC50 de 56,48 µL/ L. O óleo revelou um forte atividade inseticida contra *T. castaneum* (LC50 20,50 µL/ L).	(43)
Frutos	Óleo essencial - hidrodestilação	Larvicida: 80.86 até 2465.20 ppm; Eclodibilidade : 808,6, 1617,2, 2465,20 ppm; Mosquitocida: 2021.5 ppm	Toxicologia *in vitro:*Larvicida; eclodibilidade dos ovos; mosquitocida	Larvas, ovos e fêmeas adultas de *An. gambiae S.S.* e *Cx. Quinquefasciatus*;	A mortalidade das larvas de *Cx. quinquefasciatus*, variou de 0,5 a 96,75% enquanto que para *An. gambiae S.S.* era 13,75-97,91%. O valor CL50 e CL95 em laboratório foram semelhantes em ambas as espécies, enquanto no semi-campo eram diferentes para cada um A mortalidade em 24 horas verificou-se ser 100% para *S. terebinthifolia* e 75% para a *Alfa-cipermetrina*.	(73)
Frutos	Óleo essencial - hidrodestilação	N.D.	Toxicologia *in vitro:* antitumoral	Ensaio de MTT; Células MCF-7 .	A atividade anticancro de *S. terebinthifolius* contra foi mais eficaz contra linhagens de células ensaiadas do que a partir de *S. molle*.	(41)

Tabela 4 Estudos de toxicologia aguda *in vivo* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Período de observação	Valor DL50	Observado	Referência
Frutos	Extrato óleo-resinoso (Farm. Bras. 4ª Ed.)	2 - 5 g/ kg	Avaliação da toxicidade aguda *in vivo* em camundongos Swiss; v.o ei.p.	48 h para determinação da DL50 e 30 minutos, 1, 2, 4, 8, 12 e 24 h e diariamente até o 14° dia	Oral: 5 g/ kg e i.p.: 3,5 g/ kg	Os resultados preliminares do presente estudo revelaram atoxicidade de ambos extratos administrados nos camundongos, sendo a dose limite utilizada (5 g/kg).	(74)
Cascas	Extrato hidroetanólico 70% (maceração)	0,625, 1,25, 2,5 ou 5,0 g/kg, v.o.	Avaliação da toxicidade aguda em Ratos albinos wistar saudáveis; v.o.	14 dias	A DL50 não pode ser estimada, e é possível que seja maior que 5 mg/kg	No teste de toxicidade aguda, *Schinus terebinthifolius* não produziu quaisquer sinais tóxicos ou mortes.	(31)
Folhas	Óleo essencial (arraste a vapor)	100, 225, 300, 375, 500 e 1000 mg/ kg	Avaliação da toxicidade aguda do óleo essencial em camundongos Swiss, machos; i.p.	14 dias	N.D.	Não houve evidência de alterações no padrão de comportamento ao longo de 24 h em doses menores do que 225 mg/ kg. O exame histológico revelou que a necrose coagulativa em rins e vacuolização celular acrescido hiperemia no fígado foi limitada a doses superiores a 100 mg/ kg.	(47)

Continuação Tabela 4 Estudos de toxicologia aguda *in vivo* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	**Padronização do extrato**	**Dose**	**Metodologia**	**Período de observação**	**Valor DL50**	**Observado**	**Referência**
Frutos	α-pineno isolado do óleo essencial	10 mg/ mL	Avaliação da toxicidade de α-pineno isolado do óleo essencial de *S. terebinthifolius* melanoma *in vivo* em camundongos Swiss, machos; i.v.	12 dias		O α-pineno é muito eficaz no tratamento do melanoma metastático experimental reduzindo o número de nódulos tumorais pulmonares. Não foi encontrado nenhum sinal de toxicidade durante o tratamento.	(42)
Frutos maduros	Óleo essencial	5 mg/ kg	Avaliação da toxicidade aguda do óleo essencial dos frutos em camundongos Swiss, machos; v.o.	14 dias	DL50 > 5 mg/ kg	O óleo essencial dos frutos de *S. terebinthifolius* na dose de 5 mg/kg não produz nenhum sinal de toxicidade aguda ou morte em camundongo durante 14 dias de observação.	(75)

Tabela 5 Estudos de toxicologia subcrônica *in vivo* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Período de observação	Observado	Referência
Cascas	Extrato hidroetanólico 70% (maceração)	0,25, 0,625 e 1,5625 g/ kg/ dia	Avaliação da toxicidade subcrônica Ratos albinos wistar saudáveis; v.o.	45 dias	O tratamento subagudo não causou morte ou sinais clínicos de toxicidade.	(31)
Cascas	Extrato aquoso (decocção)	17,6 mg/mL e 3,6 a 8,4 mL/dia	Avaliação da toxicidade subcrônicado extrato aquoso em camundongos Swiss; v.o.	83e 60 dias	O extrato mostrou toxicidade moderada após o tratamento agudo e crônico por gavagem. Além disso, malformações ósseas, foram induzidas em fetos, e um ligeiro atraso no tempo de recuperação do reflexo postural foi observado em filhotes de fêmeas (18 dias). Uma melhor avaliação dos riscos e benefícios do uso interno desta planta é necessária.	(61)
Frutos	Óleo essencial	0,375 g/kg, 0,75 g/kg e 1,5 g/kg, v.o.	Avaliação da toxicidade subcrônica do óleo essencial, v.o. em camundongos Swiss.	60 dias	Não foram observadas mudanças na massa dos órgãos reprodutivos, no número e morfologia dos espermatozoides, nas taxas de reprodução e na massa corporal dos ratos machos após tratamento com o óleo essencial de *S. terebinthifolius.*	(75)

4.3.1.5 *Genotoxicidade*

A legislação sobre toxicologia pré-clínica de fitoterápicos, RE 90/2004, solicita a realização de estudos de genotoxicidade quando houver indicação de uso contínuo ou prolongado do medicamento em humanos, dividindo-se em avaliação *in vitro* e/ou avaliação *in vivo* (76).

Na literatura foram encontrados 5 estudos relacionados a genotoxicidade realizados para *S. terebinthifolius.* Estes por sua vez estão englobados dentre os estudos *in vitro* previstos na legislação e não apontam efeitos genotóxicos para o extrato das folhas e frutos, no entanto, no extrato das cascas e fração enriquecidas em flavonoides das cascas foi encontrado potencial efeito mutagênico. Na tabela 4 são apresentados os estudos de genotoxicidade de *S. terebinthifolius*.

4.3.1.6 *Sensibilização dérmica*

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.7 *Irritação cutânea*

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.8 *Irritação ocular*

Dado não encontrado na literatura consultada.

Tabela 6 Estudos de genotoxicidade *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Extrato aquoso seco por Spray dryer	N.D.	Teste de mutação reversão bacteriana (AMES) foi realizada de acordo com a Diretriz OECD, protocolo 471 (1977).	Bactéria mutante de *Salmonella typhimurium* (5 cepas)	O extrato mostrou resultados negativos na indução da mutação no teste.	(77)
Frutos	Óleo essencial de *S. terebinthifolius*	862,20 µg/ mL	Avaliação da genotoxicidade em bactéria isolada de *S. typhimurium*	Cepa de *S. typhimurium*	Não houve risco mutagênico para o óleo essencial, uma vez que não houve alterações bioquímicas ou morfológicas em *S. typhimurium*, após a exposição ao óleo essencial.	(63)
Folhas	Extrato hidroalcoólico 0,60%	2,53 mg/mL	Avaliação da genotoxicidade do extrato hidroetanólico	*Aspergillus nidulans*	Não foi postulado efeito genotóxico para a espécie.	(78)
Cascas	Decocto 20 mg/mL	DNA plasmidial: 1,0µg/µL; Chromoteste: 2 µg/µL: Reversão da Salmonella: 20 mg/mL	No presente estudo, avaliou-se um extrato de *S. terebinthifolius* de uma série de ensaios de células livres e bacterianas, a fim de determinar o seu potencial genotóxico.	DNA plasmidial, Chromotest e revesão da *Salmonella*	O extrato foi negativo o teste de DNA plasmídeal livre de células, indicando que ele não quebra diretamente o DNA. Os resultados positivosforam para o chromoteste, e no ensaio de reversão de Salmonella, Os resultados indicam que o extrato de casca do caule de pimenta produz danos no DNA e mutações nas bactérias, e os danos oxidativos que podem ser responsáveis pela a genotoxicidade.	(79)

Continuação Tabela 6 Estudos de genotoxicidade *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	**Padronização do extrato**	**Dose**	**Metodologia**	**Modelo**	**Resultado**	**Referência**
Cacas	Fração enriquecida em flavonoides da casca	Tratamento do DNA plasmídeal: 1,5 ng/ µL; Exonuclease III Tratamento: 0,5 ng/ µL; ensaio de transformação: 1,5 ng/ µL; Treatmento com Flavonoides Puros: 50, 100, 150, e 200 µM	Determinação da genotoxicidade de frações enriquecidas em flavonoides da casca	DNA plasmídeal; Exonuclease III; Tratamento com íons cobre;Cepas bacterianas e ensaio de transformação	Altas concentrações de duas frações enriquecidas em flavonóides foram capazes de quebrar ligações fosfodiéster no DNA. Além disso, estudos utilizando estirpes bacterianas deficientes em reparação de excisão de nucleótidos e enzimas de reparação de excisão de bases (BER), indicaram que as frações flavonóides enriquecidas gerando lesões que eram substratos para as enzimas que pertencem à via BER. Além disso, estudos in vitro indicaram que os danos do DNA produzido pelas frações enriquecidas em flavonóides era também um substrato para a exonuclease III e que a ruptura fosfodiéster foi amplificado por íons de cobre.	(80)

4.3.2 Estudos Farmacológicos

4.3.2.1 *Ensaios in vitro*

Após uma longa revisão de literatura, foram encontrados diversos estudos de farmacologia *in vitro*. Ao todo foram 48 estudos encontrados que contemplam trabalhos de atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidantes e de clareamento da pele.

Dentre os estudos a atividade antimicrobiana foi largamente estudada (35 estudos encontrados) contra diferentes cepas de microorganismos, dentre os quais *S. aureus* (10, 16, 44, 47, 81-90); *P. aeruginosa* (16, 81, 86, 90-95); *E.coli* (28, 35, 81, 87, 88, 90, 91, 96-99) e *C. albicans* (65, 81, 86, 87, 90, 91, 93, 94, 100, 101) foram os mais largamente citados e que obtiveram uma potencial atividade biológica. Além dessas, *S. terebinthifolius* também foi estudado contra microorganismos que causam infecção endodôntica (como o *E. faecalis)* por Costa e cols em 2010 e em 2012 comprovando sua ação para tal uso (102, 103). Diante do exposto, essas atividades apoiam o uso da espécie em doenças infecciosas causadas por esses patógenos, especialmente *Candida albicans*, grande causador de infecções no trato genito-urinário.

A atividade antioxidante também foi estudada para a espécie *S. terebinthifolius.* Todos os estudos relataram uma potente atividade antioxidante para a espécie (28, 32, 41, 57, 91, 104-106). Essa atividade, possivelmente pode estar ligada aos constituintes químicos dessa espécie, especialmente aos compostos fenólicos.

A atividade anti-inflamatória *in vitro* também foi estudada para a espécie *S. terebinthifolius.* A Tabela 7 apresenta os estudos encontrados na literatura. Desta forma, o estudo de atividade anti-inflamatória *in vitro* (32) corrobora com os dados etnofarmacológicos para a espécie *S. terebinthifolius*.

Jorge e colaboradores (2012) estudaram o poder clareador do extrato seco das folhas de *S. terebinthifolius* em epiderme humana reconstituída. Quando o extrato de *S. terebinthifolius* 25 µg/ mL e ácido linoleico 75 µg/ mL foram testados separadamente, forneceram 15,9% e 19,3% de redução do teor de melanina, respectivamente. A mistura de ambas as amostras forneceu 23,2% de redução do teor de melanina, o que foi significativamente mais elevado do que o controle não tratado e do que os compostos por si só (teste de Fisher, $p < 0,01$) e comparável com o efeito proporcionado pelo ácido kójico (62).

Tabela 7 Estudos de atividade anti-inflamatória *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Cascas	Extrato etanólico; frações e compostos isolados	0,5; 5; 50; 500 µg/mL	Farmacologia pré-clínica: atividade anti-inflamatória *in vitro*	Avaliação da produção de óxido nítrico	Resultados dos ensaios preliminares mostrou considerável capacidade de inibir a produção de óxido nítrico por macrófagos murinos *in vitro* do extrato STE (73%) e da fração STEAc (72,5), ambas na concentração não citotóxica de 500 µg/ml e ainda da substância isolada agathisflavona (75,5%) na concentração não citotóxica de 100 µg/ml, indicando assim um potencial antiinflamatório.	(32)
Cascas	Extrato etanólico; frações e compostos isolados	Maior concentração não citotóxica	Farmacologia pré-clínica: atividade anti-inflamatória *in vitro*	Avaliação da produção de citocinas in vitro por macrófagos peritoneais	Resultados dos ensaios de citocinas por macrófagos peritoneais *in vitro* mostraram considerável capacidade de inibir a produção de citocinas da fração STEAc (71,2%), sendo superior a dexametasona, padrão utilizado na inibição dessas citocinas. As substâncias luteolina, agathisflavona e catequina isoladas da fração STEAc, não apresentam ou apresentaram fraca percentagem de inibição. Esses resultados sugerem que a atividade anti-inflamatória da fração STEAc se dá pela presença de outras substâncias encontradas nessa fração ou por sinergismos das substâncias citadas	(32)
	Controle: Dexametasona					

Continuação Tabela 7 Estudos de atividade anti-inflamatória *in vitro* de extratos de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Frutos	Extrato metanólico, fração A 3 (resultante de uma cromatografia em coluna de fase reversa) e composto isolado ST-1	500, 100 e 20 µg/ mL	Farmacologia pré-clínica: atividade anti-inflamatória *in vitro*	Inibição da produção de óxido nítrico	O extrato, ST-1 e o conjunto A3 que apresentou melhor atividade antioxidante foram submetidos a análise imunofarmacológica, este apresentou capacidade inibitória de produção de NO (0,0 ± 1,0 µM, para a concentração de 500 µg/ mL, e na concentração de 20 µg/ mL a quantidade de NO produzida foi 2,3 ± 1,5 µM). A substância ST-1 apresentou inibição da produção de NO até mesmo na concentração de 0,8 µg/ mL. Com relação ao mecanismo de ação, se pode observar que tanto o extrato, quanto o conjunto A3 sequestram de forma significativa o NO formado (5,7 ± 5,1 µM; 0,0 ± 4,7 µM, respectivamente). Após os macrófagos terem sido estimulados pela presença do LPS por 12 horas, se pode notar que o efeito inibitório da produção de NO foi verificado no extrato e no conjunto (10,0 ± 4,4 µM; 0,0 ± 2,0 µM respectivamente).	(14)

4.3.2.2 *Ensaios in vivo*

A literatura etnobotânica relata o uso das cascas, com base na tradição popular, na forma de cozimento (decocto), especialmente pelas mulheres, durante vários dias, em banhos de assento após o parto como anti-inflamatório e cicatrizante (24).

Assim como na medicina popular, os estudos de farmacologia *in vivo* são, principalmente, relacionados à atividade cicatrizante e anti-inflamatória, mas há um estudo de atividade antiúlcera.

Os estudos de atividade cicatrizante foram realizados com as folhas, entrecasca e cascas de *S. terebinthifolius*. Foram testados extratos hidroalcólicos, aquoso e óleo essencial, por via oral, intraperitoneal e tópico (como forma farmacêutica gel). A dose de 100 mg/kg foi a mais usada v.o. e i.p.. Em todos os estudos, *S. terebinthifolius* acelerou o processo de cicatrização em feridas de pele, úlceras na língua, anastomoses colônicas, parede abdominal, indução de alveolite e úlceras córneas em ratos da linhagem Wistar (86, 107-116). Esses estudos comprovam o uso tradicional popular desta espécie.

Os estudos de atividade anti-inflamatória comprovaram a ação do extrato em modelo de edema de pata, edema de orelha e pleurisia. Os estudos de atividade anti-inflamatória *in vivo* estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8 Estudos de atividade anti-inflamatória*in vivo* de *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Observado	Referência
Folhas	Extrato metanólico e fração acetato de etila	Edema de pata: 25–200 mg/kg/dia; Pleuresia: 100 mg/kg/dia ;v.o.	Edema de pata e pleuresia	Camundongos Balb/c e Swiss, e ratos Wistar	Pré-tratamento oral com a fração de acetato de etila 100 mg/kg inibiu significativamente o edema da pata e em menor extensão edema alérgico. A fracção de acetato de etila (100 e 200 mg /kg), também inibiu o edema induzido por histamina (100 ng/ pata), impedindo que a degranulação dos mastócitos. O pré-tratamento com a fração acetato de etila (100 mg/kg) inibiu significativamente a contagem total de leucócitos e a acumulação de eosinófilos na cavidade pleural de 24 h após a injecção intratorácica de OVA (12,5 ug/ cavidade).	(117)
Folhas	*Eucalyptus globulus* Labill hidrolato-0,66 mL; *Peltodon radicans* Pohl hidrolato-2.2 mL; *Schinus terebinthifolius* hidrolato-2,2 mL; Álcool etílico	13 mL/kg, 26 mL/kg, 52 mL/ kg/dia; v.o.	Edema de orelha induzido por capsaina e edema de pata induzido por carragenina	Ratos Wistar e camundongos Swiss	O BPF, na dose de 26 mL/ kg inibiu ambos a 12-*O*-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) e do edema do ouvido induzido por capsaicina em 49% ($p < 0,05$) e 24% ($p < 0,01$), respectivamente. Os resultados preliminares sobre carragenano do edema da pata de rato induzido por demonstrado que a administração oral também inibiu o edema da pata em cerca de 29%.	(118)
Cascas	Fração Acetato de Etila (STEAc)	6,25 a 200 mg/ kg/ dia; intraplantar	Edema de pata e pleurisia induzidas por carragenina e zimosan	Camudongos Swiss	A fração STEAc foi capaz de inibir a exsudação e o acúmulo celular. Na pleurisia os resultados foram superior ao controle diclofenaco.	(32)

Carlini e colaboradores (2010) estudaram a atividade antiúlcera do extrato aquoso (decocto) das cascas de *S. terebinthifolius* por gavagem e via intraperitoneal. O decocto da espécie apresentou um marcante efeito protetor da mucosa gástrica contra as ulcerações induzidas por estresse de imobilização em baixa temperatura em ratos. Ainda foi possível observar: elevação do pH, do volume do conteúdo gástrico, redução das hemorragias gástricas e do trânsito intestinal em camundongos, mesmo em doses tão reduzidas quanto 3,4 mg/ kg (1/4 da dose utilizada pelo homem) (119).

4.3.2.3 *Ensaios ex vivo*

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

4.4.1 Fase I

Foram encontrados na literatura dois ensaios clínicos de fase I. No entanto, estes estudos se referem às folhas e não às cascas, farmacógeno mais utilizado na medicina popular.

Abaixo, na tabela 9 estão descritos os ensaios clínicos de fase I. De acordo com os estudos clínicos apresentados, a ingestão oral do produto fitoterápico (já comercializado) composto pelas plantas medicinais *Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill até 45 mL/ dia e durante dois meses, foi bem tolerada, não apresentando alterações clínicas, laboratoriais e nem reações adversas significantes. Estes resultados em complementação àqueles obtidos com os ensaios toxicológicos pré-clínicos sugerem a baixa toxicidade do produto e indicam que esta formulação fitoterápica pode ser utilizada pela população, na dose e via de administração testada (120).

Outro estudo clínico de fase I foi realizado, no entanto, não com o fitoterápico, mas com o extrato aquoso das folhas, com o objetivo de avaliar a tolerância da pele na presença do mesmo. Os 12 voluntários não mostraram nenhuma irritação cutânea significativa. Apenas um voluntário relatou sensação de desconforto durante a aplicação. Logo, a compatibilidade foi classificada como boa (77).

Tabela 9 Estudos clínicos de fase I para *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
Folhas	Extrato aquoso	N.D.; cutânea	A avaliação clínica para detecção de tolerância da pele à aplicação repetida de amostras foi realizada para verificar a compatibilidade com a pele da presença/ausência de sensações de desconforto cutâneo.	12	Os 12 voluntários não mostraram nenhuma irritação cutânea significativa. Apenas um voluntário relatou sensação de desconforto durante a aplicação. Logo, a compatibilidade foi classificada como boa.	Há possibilidade de conflito de interesse. Não descreve as doses.	(77)
Folhas	Fitoterápico: Hidrolato composto por folhas de *Schinus terebinthifolius* Raddi, folhas de *Plectranthus amboinicus* Lour e essência *Eucalyptus globulus* Labill	15 mL, 3 x ao dia durante 8 semanas; via oral	Avaliar a toxicidade aguda e crônica	28 (14 homens e 14 mulheres)	Os resultados obtidos demonstraram que os voluntários não apresentaram alterações clínicas, laboratoriais e reações adversas significantes, apenas pequenas alterações foram detectadas no sangue através da aspartato transaminase (AST) e fosfatase alcalina no grupo feminino para um $p < 0,05$; no entanto, estes valores determinados permaneceram dentro dos valores de normalidade para indivíduos adultos.	A randomização tornou-se um viés para esse trabalho.	(120)

4.4.2 Fase II

Ao contrário do que se encontra para os estudos clínicos de fase I, os de fase II são relacionados às cascas de *S. terebinthifolius*, farmacógeno mais usado na medicina popular. Na tabela 10 são descritos esses estudos clínicos.

Silva e colaboradores (2004) avaliaram a eficácia e a tolerabilidade das formas farmacêuticas (decocto, gel e emulsão) da aroeira-da-praia (*Schinus terebinthifolilus* Raddi) e aroeira-do-sertão (*Myracadruon urundeuva*) em100 mulheres com idade entre 20 e 40 anos, portadoras de lesões benignas do colo do útero. Os resultados forneceram dados que indicam grande possibilidade de tratamento com as referidas formulações à base de aroeira. Esse estudo em conjunto com resultados pré-clínicos levou a comercialização da forma gel vaginal à base da aroeira-da-praia desenvolvida pela Hebron Indústria Química e Farmacêutica S.A., sob a denominação comercial de Kronel® (121). Outro estudo relacionado a doenças ginecológicas foi, também, realizado em parceria com Hebron Indústria Química e Farmacêutica S.A.. Esse estudo objetivou-se testar a eficácia e a tolerância do gel de aroeira (*Schinus terebinthifolius*Raddi) em 48 mulheres para tratamento da vaginose bacteriana. O estudo indicou que o gel vaginal de aroeira é efetivo e seguro para o tratamento da vaginose bacteriana. Além disso, sugerem-se potenciais efeitos benéficos na flora vaginal (122). Os estudos citados são amparados pelo uso popular, no qual é usado em banhos de assento como anti-inflamatório e cicatrizante (24).

Outros dois estudos foram realizados com vista ao aparelho digestivo. Soares e colaboradores provaram através de estudos clínicos de fase II que a utilização da tintura da casca da aroeira é uma alternativa terapêutica eficaz no tratamento da estomatite protética, promovendo remissão dos sinais clínicos e eliminação da infecção por *Candida spp*. presente na prótese. Santos e colaboradores (2010b) indicaram com seus resultados que a aroeira pode ser de valor clínico no tratamento de sintomas dispépticos em pacientes com gastrite e na erradicação do *H. pylori*, de forma não menos eficaz que o omeprazol, além das vantagens de ser um medicamento fitoterápico, de baixo custo, fácil acesso, podendo ser usado por um período mais prolongado, sem apresentar complicações conhecidas dos tratamentos propostos atualmente (46).

Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
Cascas	Spray com tintura de *S.terebinthifolius* a 20%	Borrifar o produto na mucosa palatal e na base da prótese três vezes ao dia durante quinze dias consecutivos.	A avaliação clínica para detecção de tolerância da pele à aplicação repetida de amostras foi realizada para verificar a compatibilidade com a pele da presença/ausência de sensações de desconforto cutâneo.	18 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico Clínico para estomatite protética tipo II no palato11 e presença de candidose associada, diagnosticada através de exame micológico.	A tintura da aroeira foi eficaz no tratamento da estomatite protética, promovendo remissão do processo inflamatório e da infecção por *Candida* spp.O tratamento instituído com esta planta, aplicada três vezes ao dia durante 14 dias consecutivos, resultou em completa eliminação das alterações clínicas inflamatórias do palato dos pacientes em 66,7% dos casos e em eliminação parcial da inflamação em 33,3% dos casos. Em nenhum paciente o tratamento foi considerado insatisfatório.	Classificação do estudo. Pois segundo a Anvisa, no teste de fase I deve-se usar de 20 a 100 voluntários sadios. Já nos teste de fase II, apesar de ser em pacientes, o n de voluntários é maior que 100 (100-200).	(89)
	Controle: Nistatina suspensão oral® em forma de Spray						
N.D.	Aroeira oral 233,6 mg comprimidos.	233,6 mg 2x/dia, durante quatro semanas	Comparar a eficácia e segurança da aroeira oral (*Schinus terebinthifolius* Raddi) versus omeprazol no tratamento de pacientes com sintomas dispépticos associados à gastrite	72 pacientes voluntários, de ambos os sexos, com diagnóstico de gastrite	A melhora percentual dos sintomas foi maior no grupo da aroeira, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Também não houve diferença significativa nos resultados dos achados endoscópicos e histopatológicos entre os dois grupos. Portanto, a aroeira se mostrou tão eficiente quanto omeprazol no tratamento dos sintomas dispépticos em pacientes com gastrite.	Como o estudo foi realizado em parceria com uma indústria (Hebron Farmacêutca Ltda), não houve detalhes sobre a coleta e a parte da planta utilizada.	(46)
	Controle: omeprazol 20 mg comprimidos	Controle: 20 mg 2x/dia, durante quatro semanas					

Continuação Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
Cascas	Decocto 20 g	1x dia/noite/ 10 dias - tópico	Avaliar eficácia e tolerabilidade das formas farmacêuticas (decocto, gel e emulsão) da aroeira-da-praia e aroeira-do-sertão.	100 mulheres com idade entre 20 e 40 anos, portadoras de lesões benignas do colo do útero	Os resultados nos forneceram dados que indicam grande possibilidade de tratamento com as referidas formulações à base de aroeira, quando comparadas aos tratamentos convencionais, uma vez em que os grupos comparados não demonstram diferenças estatisticamente significativas.	O estudo apresenta conflito de interesse. Além de não informar dados referentes à coleta.	(121)
	Gel e emulsão 20 g	1x dia/noite/ 10 dias - tópico					
	Controle: Talsutin e Flagyl (tópico), Vibramicina ou Zoltec (oral)	1x dia/noite/ 10 dias – tópico/oral					
N.D.	Gel de aroeira: decocto 300 mg, gel de carbopol 1 g, glicerina 10 g), benzoato de sódio 0,125 g), trietanolamina q.s.p. (pH 4,0-5,0) e água destilada (2,5 gramas).	1x dia/noite/ 8 dias	Testar a eficácia e a tolerância do gel de aroeira (*Schinus terebinthifolius*Raddi) para tratamento da vaginose bacteriana.	48 mulheres com vaginose bacteriana sintomática (de acordo com os critérios de Amsel) foram incluídas em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado, comparando-se o uso do gel vaginal de aroeira (25 casos) com placebo (23 casos).	Adotando-se os parâmetros clínicos de Amsel para vaginose bacteriana, a taxa de cura foi de 84% no grupo da aroeira e 47,8% no grupo placebo (p = 0,008). Observou-se frequência significativamente maior de lactobacilos na colpocitologia entre as pacientes tratadas com aroeira (43,5%) em relação ao placebo (4,3%) (p = 0,002). Efeitos adversos relacionados ao tratamento não foram frequentes em ambos os grupos. O presente estudo indica que o gel vaginal de aroeira é efetivo e seguro para o tratamento da vaginose bacteriana. Além disso, sugerem-se potenciais efeitos benéficos na flora vaginal.	Pode ter conflito de interesse, uma vez que a Hebron formulou as preparações. Não descreve as doses e nem qual o farmacógeno usado.	(122)
	Placebo: preparado da mesmaforma, sem o extrato de Schinus, e colorido artificialmente com corante caramelo,	1x dia/noite/ 8 dias					

4.4.3 Fase III

O único estudo de fase III encontrado na literatura dá suporte a um estudo clínico de fase II relatado anteriormente desenvolvido por Amorim e Santos (2003) (122). No entanto, o gel de *S. terebinthifolius* não obteve melhores resultados que o gel de metronidazol. Os efeitos adversos foram raros e não graves nos dois grupos (tratados com metronidazol e com aroeira). Verifica-se, portanto, que o uso vaginal tópico do extrato de aroeira não obteve resultados melhores que os tratamentos já existentes (123). A parte da planta utilizada não foi descrita, mas sabe-se que a empresa fornecedora dos produtos do estudo utiliza cascas de *S. terebinthifolius* para produzí-los. Na tabela 11 é descrito o estudo detalhado.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.5 Estudos Observacionais

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

Os extratos de *Schinus terebinthifolius* apresentaram atividade antiinflamatória, cicatrizante, antioxidante e antimicrobiana. Em relação à toxicidade, os extratos não foram tóxicos em estudos agudos e subcrônicos. Também não apresentaram citotoxicidade nem efeito genotóxico. Os estudos clínicos demostraram sua tolerabilidade em contato com a pele e seu efeito no tratamento de vaginose bacteriana, lesões benignas no últero, gastrite e úlceras pépticas tipo II no palato.

4.5.1 Vias de Administração

Os estudos clínicos relataram das formas de administração, via oral (46) e tópica, localmente na vagina (121-123) e na cavidade oral (89).

4.5.2 Dose Diária

Diante dos estudos apresentados, a espécie *S. terebinthifolius* não apresentou toxicidade aguda em doses até 5 mg/ kg/ dia via oral (31, 74, 121). Em um estudo clínico, comprimidos de aroeira na dose de 233,6 mg 2x/ dia usados durante quatro semanas, reduziram significativamente os sintomas dispépticos associados à gastrite (46).

Em relação ao uso tópico (vaginal), são apenas descritos estudos clínicos, e estes utilizaram, no máximo, 20 g de droga vegetal (Tabelas 9 e 10).

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

Em todos os estudos clínicos o gel de aroeira foi utilizado uma vez ao dia (Tabelas 9 e 10).

4.5.4 Período de Utilização

Para o uso tópico, os trabalhos utilizaram, no máximo, até 15 (121-123), e para via oral no tratamento sintomas dispépticos associados à gastrite, até 4 semanas (46).

4.5.5 Contra Indicações

Hipersensibilidade ao extrato da planta. O extrato dessa planta não pode ser utilizado por mulheres grávidas, pois um estudo de toxidade subcrônica demostrou que malformações ósseas foram induzidas em filhotes de ratas após administração oral do extrato (119).

Tabela 11 Estudos clínicos de fase III para *S. terebinthifolius*.

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
Cascas	Gel de *Schinus terebinthifolius* 7,4%. hidroalcoólico com carbopol gel (1 g), glicerina (10 g), benzoato de sódio (0,0175 g), bissulfito de sódio (0,125 g), trietanolamina qsp, pH 4,0-5,0 , e água destilada (2,5 g). Confecionado pela Hebron.	1x dia/ noite/7 dias/Tópico	Um extrato de uso vaginal 7,4% pimenta brasileira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) foi comparado com metronidazol vaginal a 0,75%, ambos fabricados pelo Laboratório Hebron, para o tratamento de vaginose bacteriana,	227 mulheres, com idade entre 18 e 40 anos, diagnosticadas com vaginose bacterina.	A taxa de cura para a vaginose bacteriana vaginal usando um gel a partir de um extrato de aroeira foi menor do que o índice obtido com gel de metronidazole, enquanto que os efeitos secundários eram raros e não grave em ambos os grupos.	Como o estudo foi realizado em parceria com uma indústria, não houve detalhes sobre a coleta e a parte da planta utilizada. Pode haver conflito de interesse.	(123)
	Gel de metronidazol 0,75%. Confecionado pela Hebron.	1x dia/ noite/7 dias/Tópico					

4.5.6 Grupos de Risco

De acordo com Carlini, Duarte-Almeida e Tabach (2012), sugere-se que mulheres grávidas sejam o grupo de risco .

4.5.7 Precauções de Uso

Diante do estudo de um estudo de toxicidade subcrônica realizado por Carlini, Duarte-Almeida e Tabach (2012), sugere-se que mulheres que façam uso de medicamentos a base desta espécie certifiquem-se que não estejam grávidas (61).

4.5.8 Efeitos Adversos Relatados

O uso vaginal do extrato de aroeira pode causar desconforto local, como ardor, queimação, irritação e assadura. O uso agudo e crônico via oral do extrato de aroeira não causa alterações clínicas, laboratoriais e reaçõesadversas significantes, apenas pequenas alterações na aspartatotransaminase (AST) e fosfatase alcalina foram detectadas em mulheres.

4.5.9 Interações Medicamentosas

Não há relatos de interações medicamentosas.

4.5.10 Informações de Superdosagem

Não há informações de superdosagem

Abaixo seguem duas tabelas (Tabelas 12 e 13) elaboradas com informações a respeito do uso popular e de estudos científicos.

Tabela 12 Informações ao paciente a respeito do uso de *Schinus teebinthifolius*.

	EFEITOS ADVERSOS	ASPECTOS FARMACÊUTICOS	ORIENTAÇÃO AOS PACIENTES
PACIENTE	**Vaginal**:O uso vaginal de do extrato de aroeira pode causar desconforto local, como ardor, queimação, irritação e assadura. **Oral:** O uso agudo e crônico via oral do extrato de aroeira não causa alterações clínicas, laboratoriais e reações adversas significante. Pequenas alterações na aspartato transaminase (AST) e fosfatase alcalina foram detectadas em mulheres.	O extrato de aroeira tem ação antiinflamatória e cicatrizante, especialmente em casos ginecológicos. Também já foi descrito seu uso anti-inflamatório odontológico. Estudo demostram atividade antimicrobioana especialmente contra *S. aureus* e *Candida spp.* O extrato de aroeira pode ser de uso interno ou externo, dependendo da sua forma de apresentação. Em estudos já foram descritos formas farmacêuticas do tipo gel e comprimido, além de tintura para uso oral, e spray para borrifar na cavidade oral.	Ocorrência de reações alérgicas na pele e mucosas por meio do contato direto com a planta, extrato da planta ou fitoterápico que a contenha em sua formulação.

Tabela 13 Informações técnicas a respeito do uso de *Schinus terebinthifolius*.

	ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	CONTRA-INDICAÇÕES
INF. TÉCNICA	Não há relatos de estudos farmacocinéticos.	Não há relatos de interações medicamentosas.	Hipersensibilidade ao extrato da planta. O extrato dessa planta não pode ser utilizado por mulheres grávidas, pois um estudo de toxidade subcrônica demostrou que malformações ósseas foram induzidas em filhotes de ratas após administração oral do extrato.

5 INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

Nos estudos clínicos, foram descritas formas farmacêuticas sólida, os comprimidos (46), como semi-sólida, os géis (121-123) e como líquida, o spray para borrifar na cavidade oral (124).

No site da Anvisa, são registrados os géis, óvulos, líquidos e elixir.

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Na Anvisa são registrados o Kronel®, a Água Rabelo® e o Sanativo®. Na tabela 14 estão expostas as informações a respeito desses produtos.

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Não há descrição na literatura consultada nenhuma informação a respeito de embalagem e armazenamento.

5.4 ROTULAGEM

É importante adicionar no rótulo do produto a seguinte informação: "*Não usar em caso de gravidez ou suspeita desta, e de amamentação*".

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

Não há monografias descritas em compêndios oficiais e não-oficiais.

Tabela 14 Medicamentos registrados na Anvisa com o nome do princípio ativo *Schinus terebinthifolius*.

MEDICAMENTO FITOTERÁPICO	LABORATÓRIO	FORMA FARMACÊUTICA	CATEGORIA	CONCENTRAÇÃO	NÚMERO DE REGISTRO
Kronel®	INFAN INDUSTRIA QUIMICA FARMACEUTICA NACIONAL S/A - 08.939.548/0001-03	Óvulo; Gel	Fitoterápico simples; produtos ginecológicos antinfecciosos tópicos simples	Óvulo: 300 mg/capsula de gel mole Gel: 0,67 mg/mL	115570046
Água Rabelo®	LABORATÓRIO RABELO LTDA – 09.093.402/0001-52	Líquido	Fitoterápico composto: Tintura de *Eucaliptus globulus / Schinus terebinthifolius / Peltodon radicans*	0,6 mL + 2,2 mL + 2,2 mL líquido frasco plástico x 150 mL	107030001
Sanativo®	LABORATÓRIO PERNAMBUCANO LTDA – 10.791.259/0001-51	Elixir	Fitoterápico composto: *Piptadenia colubrina / Schinus terebinthifolius / Physalis angulata / Cereus peruvianus*	(400 + 400 + 85 + 85) µL/mL em 120 mL de elixir	10421007

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

Foi encontrado no banco de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (125), em pesquisa realizada no dia 20 de março de 2014, cinco depósitos de patente para a espécie *S. terebinthifolius*, em associação com outras espécies, conforme descrito na tabela 16.

No USPTO Patent (126), em pesquisa realizada no dia 20 de março de 2014, utilizando as palavras *Schinus terebinthifolius*, foram encontrados 12 registros de patentes para a espécie.

Tabela 15 Depósito de patente para a espécie *Schinus terebinthifolius*, no INPI.

PROCESSO	DEPÓSITO	TÍTULO
PI 1102399-6	11/05/2011	Formulação de uma composição farmacêutica a base do extrato bruto e fração do *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira) com finalidade terapêutica na inflamação e cicatrização de afecções no estômago.
PI 1101322-2	04/03/2011	Composições farmacêuticas antifúngicas contendo extratos e/ou óleo essencial de *Schinus terebinthifolius.*
PI 0705252-9	30/05/2007	Fitomedicamentos obtidos a partir de *Schinus terebinthifolius* Raddi.
PI 0203897-8	17/09/2002	Composições farmacêuticas para o tratamento de infecções de HPV utilizando extratos de *Schinus terebinthifolius* Raddi.
PI 9905205-9	09/11/1999	Composições farmacêuticas para o tratamento de cervicites, vaginites e cervicovaginites, compreendendo extrato de *Schinus terebinthifolius.*

REFERÊNCIAS

1. SILVA-LUZ CL, PIRANI JR. *Anacardiaceae* in **Lista de Espécies da Flora do Brasil** Jardim Botânico, Rio de Janeiro2012 [18 fev 2013 e 06 fev 2014]. Available from: http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/index.
2. Tropicos. 2013 [18 fev 2013]. Available from: http://www.tropicos.org/Name/1300216.
3. LORENZI H. Árvores brasileiras: Manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. São Paulo: Instituto Plantarum 2002. 368 p.
4. ALMEIDA LS. Avaliação Morfológica de mudas de Allophylus edulis (A. ST. (A. ST.-HIL., A. JUSS. & CAMBESS.) RADL. (Vacum) e Schinus terebinthifolius Raddi (aroeira) produzidas em diferentes substratos. Dissertação (Mestrado em Ciências Florestais) - Universidade Federal do Paraná. Curitiba2005. p. 105.
5. BAGGIO AJ. Aroeira como potencial para usos múltiplos na propriedade rural. Boletim de Pesquisa Florestal. 1988;17:25-32.
6. Silva MAVD. Avaliação fisiológica da aroeira (Schinus terebinthifoliusRaddi) sob déficit hídrico visando reflorestamento [Mestrado]: UFRPE; 2007.
7. SOUZA VCL, H. . Botânica Sistemática - Guia ilustrado para identificação das famílias de angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II. Nova Odessa: Plantarum; 2005.
8. . Rio de Janeiro1984. Dicionário de Plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas; p. 170-1.
9. FLEIG M. Anacardiáceas. In: REITZ P, editor. Flora ilustrada catarinense. Itajaí: IOESC; 1989.
10. Degáspari CH, Waszczynskyj N, Prado MRM. Antimicrobial activity of *Schinus terebenthifolius* Raddi. Ciência e Agrotecnologia. 2005;29(3):617-22.
11. Lenzi M, Orth AI. Characterization of the functional reproductive system of the pink-pepper (Schinus terebinthifolius Raddi), in Florianópolis, SC, Brazil. Revista Brasileira de Fruticultura. 2004;26(2):198-201.
12. BRASIL. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira In: Sanitária ANdV, editor. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2011. p. 126.
13. DUKE JA, BOGENSCHUTZ-GODWIN MJ, CELLIER J, DUKE PAK. CRC handbook of medicinal spices: Boca Raton London New York Washington, D.C. ; 2003.
14. BERNARDES NR. Estudo da composição química e dos efeitos imunofarmacológicos do extrato dos frutos da aroeira (Schinus terebinthifolius Raddi). Dissertação de Mestrado – UENF2010.
15. REITZ RK, R. M.; REIS, A. Projeto madeira do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Secretaria de Agricultura e Abastecimento; 1983.
16. SANTOS ALR. Avaliação do sistema conservante em formulação com extrato hidroalcóolico de *Schinus terebinthifolius* Raddi – anacardiaceae. [Dissertação de Mestrado]: UFRN; 2007.
17. BALBACH A. As plantas curam. 2ª Edição ed. São Paulo: Missionária; 1956.
18. JORGE LIF, MARKMANN BEO. Exame químico e microscópico de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira). Revista Ciências Farmacêuticas, São Paulo. 1996;17:139-45.
19. OLIVEIRA F, AKISUE G, AKISUE MK. Farmacognosia. São Paulo: ATHENEU; 1998.
20. . Rio de Janeiro: Imprensa Nacional; 1926. Dicionário das plantas úteis do Brasil.
21. DEGÁSPARI CH. Propriedades Antioxidantes e antimicrobianas dos frutos da aroeira (Schinus terebinthfolius RADDI). Curitiba - Paraná: Universidade Federal do Paraná; 2004.

22. Machado SR, Carmello-Guerreiro SM. Estrutura e desenvolvimento de canais secretores em frutos de Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae) Acta Botânica Brasílica. 2001;15(2):189-95.
23. DUARTE MR, TOLEDO MG, OLIVEIRA RLBd. Diagnose morfoanatômica de aroeira (Schinus terebinthifolius Raddi, Anacardiaceae). Visão Acadêmica. 2006;7:05-13.
24. LORENZI H, MATOS FJA. Plantas Medicinais do Brasil Nativas e Exóticas. 2 ed ed. Nova Odessa, São Paulo: Instituto Plantarum; 2008.
25. DUARTE MR, SCHRODER LM, TOLEDO MG, YANO M, MACHADO AA, MODOLO AK. Anatomia foliar comparada de espécies de aroeira: *Myracrodruon urundeuva* Allemão e *Schinus terebinthifolius* Raddi. Visão Acadêmica. 2009;10(1):18-28.
26. BRASIL. Farmacopéia Brasileira 5ªedição. 5ª Edição ed: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
27. Braz R, Wolf LG, Lopes GC, de Mello JCP. Quality control and TLC profile data on selected plant species commonly found in the Brazilian market. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2012;22(5):1111-8.
28. Silva PÉRe. Estudos físico-químicos, biológicos, validação de metodologia analítica e desenvolvimento de forma farmacêutica semi-solida a partir de extrato da aroeira da praia (Schinus terebinthifolius Raddi) [Mestrado]: UEM; 2009.
29. CARDOSO MLC. . Desenvolvimento de técnica analítica e tecnológica na obtenção de
extratos secos nebulizados de Heteropteris aphrodisiaca O. Mach., Malpighiaceae,
(nó-de-cachorro). Arquara: Unesp; 2002.
30. OMS. WHA guidelines to asseing quality. 2007.
31. Lima LB, Vasconcelos CFB, Maranhao HML, Leite VR, Ferreira PA, Andrade BA, et al. Acute and subacute toxicity of Schinus terebinthifolius bark extract. Journal of Ethnopharmacology. 2009;126(3):468-73.
32. HERINGER AP. Aspectos químicos, ecológicos e farmacológicos de Schinus terebinthifolius Raddi. [Dissetação de Mestrado]: UFRJ; 2009.
33. Johann S, Pizzolatti MG, Donnici CL, De Resende MA. Antifungal properties of plants used in Brazilian traditional medicine against clinically relevant fungal pathogens. Brazilian Journal of Microbiology. 2007;38(4):632-7.
34. Ceruks M, Romoff P, Fávero OA, Lago JHG. Polar phenolic constituents from Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae). Química Nova. 2007;30(3):597-9.
35. Santos MMPD. Atividade antimicrobiana in vitro de extratos vegetais das espécies mangifera indica, eugenia jambolana, schinus terebinthifolius, capsicum annuum, e de análogos sintéticos da capsaicina [Doutorado]: UENF; 2010.
36. Santana JS, Sartorelli P, Guadagnin RC, Matsuo AL, Figueiredo CR, Soares MG, et al. Essential oils from Schinus terebinthifolius leaves chemical composition and in vitro cytotoxicity evaluation. Pharmaceutical Biology. 2012;50(10):1248-53.
37. Jacobsen AL, Ewers FW, Pratt RB, Paddock WA, 3rd, Davis SD. Do xylem fibers affect vessel cavitation resistance? Plant physiology. 139. United States2005. p. 546-56.
38. FARAG SF. Polyphenolic compounds from the leaves of *Schinus terebinthifolius* Raddi. Bulletin of Pharmaceutical Sciences. 2008;31(2):319-29.
39. Barbosa LCA, Demuner AJ, Clemente AD, De Paula VF, Ismail FMD. Seasonal variation in the composition of volatile oils from Schinus terebinthifolius Raddi. Quimica Nova. 2007;30(8):1959-65.
40. Santos ACAd, Rossato M, Serafini LA, Bueno M, Crippa LB, Sartori VC, et al. Antifungal effect of Schinus molle L, Anacardiaceae, and Schinus terebinthifolius Raddi, Anacardiaceae, essential oils of Rio Grande do Sul. Revista Brasileira de farmacognosia. 2010;20(2):154-9.

41. Bendaoud H, Romdhane M, Souchard JP, Cazaux S, Bouajila J. Chemical composition and anticancer and antioxidant activities of Schinus molle L. and Schinus terebinthifolius Raddi berries essential oils. Journal Food Science. 2010;75(6):C466-72.
42. Matsuo AL, Figueiredo CR, Arruda DC, Pereira FV, Borin Scutti JA, Massaoka MH, et al. α-Pinene isolated from Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae) induces apoptosis and confers antimetastatic protection in a melanoma model. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2011;411(2):449-54.
43. Mohamed MI, Abdelgaleil SA. Chemical composition and insecticidal potential of essential oils from Egyptian plants against Sitophilus oryzae (L.) (Coleoptera: Curculionidae) and Tribolium castaneum (Herbst) (Coleoptera: Tenebrionidae). Applied Entomology and Zoology. 2008;43(4):599-607.
44. Montanari RM, Barbosa LCA, Demuner AJ, Silva CJ, Andrade NJ, Ismail FMD, et al. Exposure to anacardiaceae volatile oils and their constituents induces lipid peroxidation within food-borne bacteria cells. Molecules. 2012;17(8):9728-40.
45. Richter R, Von Reuss SH, Konig WA. Spirocyclopropane-type sesquiterpene hydrocarbons from Schinus terebinthifolius Raddi. Phytochemistry. 2010;71(11-12):1371-4.
46. Santos SBd, Lima ACAd, Melo ARdS, Frazão CdS, Cherpak GL. Comparision of the efficacy of oral mastic (Schinus terebinthifolius Raddi) with omeprazole in patients with gastritis and dyspeptic symptons: a randomized, double-blind. GED Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva. 2010;29(4).
47. Silva AB, Silva T, Franco ES, Rabelo SA, Lima ER, Mota RA, et al. Antibacterial activity, chemical composition, and cytotoxicity of leaf's essential oil from Brazilian pepper tree (Schinus terebinthifolius, Raddi)^ien. Braz j microbiol. 2010;41(1):158-63.
48. VASCONCELOS EAF, MEDEIROS MGF, RAFFIN FN, MOURA TFAL. Influência da temperatura de secagem e da concentração de Aerosil®200 nas características dos extratos secos por aspersão da Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae). Revista brasileira de farmacognosia. 2005;15(3):243-9.
49. Marino DC, Sabino LZL, Armando Jr J, De Ruggiero AA, Moya HD. Analysis of the polyphenols content in medicinal plants based on the reduction of Cu(ll)/bicinchoninic complexes. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2009;57(23):11061-6.
50. Ministério da Saúde, Angência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE No 899, de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos”, (2003).
51. Carvalho MG, Freire FD, Raffin FN, Aragao CFS, Moura TFAL. LC determination of gallic acid in preparations derived from schinus terebinthifolius raddi. Chromatographia. 2009;69(SUPPL. 2):S249-S53.
52. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução nº 1 de 29 de julho de 2005. Guia para Realização de Estudos de Estabilidade, (2005).
53. Santos EB, Dantas GS, Santos HB, Diniz MFFM, Sampaio FC. Etnobotanical studies of medicinal plants for oral conditions in the municipality of João Pessoa, Brazil. Rev bras farmacogn. 2009;19(1b):321-4.
54. Leitao F, Da Fonseca-Kruel VS, Silva IM, Reinert F. Urban ethnobotany in Petropolis and Nova Friburgo (Rio de Janeiro, Brazil). Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2009;19(1 B):333-42.
55. ALBUQUERQUE UP, MONTEIRO JM, RAMOS MA, AMORIM ELC. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. Journal of Ethnopharmacology. 2007;110(1):76 - 91.
56. Albertasse PD, Thomaz LD, Andrade MA. Medicinal plants and their uses in Barra do Jucu community, Vila Velha Municipality, Espirito Santo State, Brazil. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. 2010;12(3):250-60.

57. Boscolo OH, Mendonca-Filho RFW, Menezes FS, Senna-Valle L. The antioxidant power of some restinga plants cited as medicines. Revista Brasileira de Plantas Medicinais. 2007;9(1):8-12.
58. Mega TP, Santos PM, Souza-Machado A, Noblat LABC, Cruz AA. Use of medicinal herbs by patients with severe asthma managed at a referral center. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011;47(3):643-9.
59. Moura-Costa GF, Nocchi SR, Ceole LF, Mello JCPD, Nakamura CV, Dias Filho BP, et al. Antimicrobial activity of plants used as medicinals on an indigenous reserve in Rio das Cobras, Parana, Brazil. Journal of Ethnopharmacology. 2012;143(2):631-8.
60. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução de Diretoria Colegiada nº 10 de 10 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto a Anvisa., (2010).
61. Carlini EA, Duarte-Almeida JM, Tabach R. Assessment of the Toxicity of the Brazilian Pepper Trees Schinus terebinthifolius Raddi (Aroeira-da-praia) and Myracrodruon urundeuva Allemao (Aroeira-do-sertao). Phytotherapy Research. 2012.
62. Jorge ATS, Arroteia KF, Santos IA, Andres E, Medina SPH, Ferrari CR, et al. 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. 2012;34(5):435-40.
63. Silva AG, Almeida DL, Ronchi SN, Bento AC, Scherer R, Ramos AC, et al. The essential oil of Brazilian pepper, Schinus terebinthifolia Raddi in larval control of Stegomyia aegypti (Linnaeus, 1762). Parasites and Vectors. 2010;3(1).
64. Sharaby A, Abdel-Rahman H, Moawad S. Biological effects of some natural and chemical compounds on the potato tuber moth, Phthorimaea operculella Zell. (Lepidoptera:Gelechiidae). Saudi Journal of Biological Sciences. 2009;16(1):1-9.
65. SANTOS JR HM. Evaluation of native and exotic Brazilian plants for anticancer activity. Journal of Natural Medicines. 2010;64:231–8.
66. Mahmoud TS, Marques MR, do O Pessoa C, Lotufo LVC, Magalhaes HIF, de Moraes MO, et al. In vitro cytotoxic activity of brazilian middle west plant extracts. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2011;21(3):456-64.
67. Garrec RBL, Benoit E, Sauviat MP, Lewis RJ, Molgo J, Laurent D. Ability of some plant extracts, traditionally used to treat ciguatera fish poisoning, to prevent the in vitro neurotoxicity produced by sodium channel activators. Toxicon. 2005;46(6):625-34.
68. ASSIS CPO, GONDIM MGC, SIQUEIRA HAA, CÂMARA CAG. Toxicity of essential oils from plants towards Tyrophagus putrescentiae (Schrank) and Suidasia pontifica Oudemans (Acari: Astigmata). Journal of Stored Products Research. 2011;47(4):311-5.
69. MESQUITA ML. Cytotoxic activity of Brazilian Cerrado plants used in traditional medicine against cancer cell lines. Journal Ethnopharmacology. 2009;123(3):439-45.
70. Albernaz LC, de Paula JE, Romero GAS, Silva MDRR, Grellier P, Mambu L, et al. Investigation of plant extracts in traditional medicine of the Brazilian Cerrado against protozoans and yeasts. Journal of Ethnopharmacology. 2010;131(1):116-21.
71. Sartorelli P, Santana JS, Guadagnin RC, Lago JHG, Pinto EG, Tempone AG, et al. In vitro trypanocidal evaluation of pinane derivatives from essential oils of ripe fruits from Schinus terebinthifolius raddi (Anacardiaceae). Quimica Nova. 2012;35(4):743-7.
72. Sartorelli P, Santana JS, Guadagnin RC, Lago JHG, Pinto ÉG, Tempone AG, et al. In vitro trypanocidal evaluation of pinane derivatives from essential oils of ripe fruits from Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae). 2012:743-7.
73. Kweka EJ, Nyindo M, Mosha F, Silva AG. Insecticidal activity of the essential oil from fruits and seeds of Schinus terebinthifolia Raddi against African malaria vectors. Parasit Vectors. 4. England2011. p. 129.

74. Pires OC, Corsi Taquemasa AV, Akisue G, De Oliveira F, Pulz Araujo CE. Preliminary comparative analysis of the acute toxicity and median lethal dose (LD50) of the fruit of the Brazilian black pepper (Schinus terebinthifolius Raddi) and black pepper (Piper nigrum L.). Acta Farmaceutica Bonaerense. 2004;23(2):176-82.
75. Affonso CRG. Avaliação toxicológica do óleo essencial dos frutos da aroeira-vermelha (schinus terebinthifolius raddi) e do impacto sobre a performance reprodutiva e desenvolvimento da prole em ratos [Mestrado]: FUFPI; 2009.
76. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE 90/2004, Guia para Realização de Estudos de Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápicos, (2004).
77. Jorge A, Arroteia K, Santos ICARO, Andres E, Medina S, Ferrari C, et al. A mixture of Schinus terebinthifolius Raddi extract and linoleic acid from Passiflora alata oil synergically decreases the level of melanin synthesis in human reconstituted epidermis. Journal of Investigative Dermatology. 2012;132:S123.
78. Ruiz AR, De La Torre RA, Alonso N, Villaescusa A, Betancourt J, Vizoso A. Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in Aspergillus nidulans. Journal of Ethnopharmacology. 1996;52(3):123-7.
79. CARVALHO MCRD, BARCA FNTV, LIMA LFA, MEDEIROS SRB. CARVALHO, M. C. R. D.; BARCA, F. N. T. V.; LIMA, L. F. A.; MEDEIROS, S. R. B. Evaluation of Mutagenic Activity in an Extract of Pepper Tree Stem Bark (Schinus terebinthifolius Raddi). Environmental and Molecular Mutagenesis. 2003;42(3):185-91.
80. Varela-Barca FNT, Agnez-Lima LF, De Medeiros SRB. Base excision repair pathway is involved in the repair of lesions generated by flavonoid-enriched fractions of pepper tree (Schinus terebinthifolius, Raddi) stem bark. Environmental and Molecular Mutagenesis. 2007;48(8):672-81.
81. BOROS LF. Ação antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de folhas da Schinus terebenthifolius Raddi (Aroeira). Dissertação de Mestrado -UFPR2007.
82. El-Sheekh MM, Fathy AA. Variation of some nutritional constituents and fatty acid profiles of chlorella vulgaris Beijerinck grown under auto and heterotrophic conditions. International Journal of Botany. 2009;5(2):153-9.
83. Gomes FS, Procopio TF, Napoleao TH, Coelho LCBB, Paiva PMG. Antimicrobial lectin from Schinus terebinthifolius leaf. Journal of Applied Microbiology. 2013;114(3):672-9.
84. LIMA MRFSL, J.;SANTOS, A. F.; ANDRADE, M. C. C.; 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. 2006;105(1-2):137-47.
85. Martínez Guerra MJ, López Barreiro M, Morejón Rodríguez Z, Rubalcaba Y. Actividad antimicrobiana de un extracto fluido al 80% de Schinus terebinthifolius Raddi (copal). Revista Cubana de Plantas Medicinales. 2000;5(1):23-5.
86. MELO JUNIOR EJR, M. J.; LISBOA NETO, J.; DINIZ, M. F.; MARCELINO JUNIOR, C. A.; SANT'ANA, A. E. . Medicinal plants in the healing of dry socket in rats: microbiological and microscopic analysis. . Phytomedicine. 2002;9:109-16.
87. Moura TFAL, Raffin FN, Lourdes A, Santos R. Evaluation of a preservative system in a gel containing hydroalcoholic extract of schinus terebinthifolius. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2011;21(3):532-6.
88. Pereira EMR, Gomes RT, Freire NR, Aguiar EG, Brandao MDGL, Santos VR. In vitro antimicrobial activity of Brazilian medicinal plant extracts against pathogenic microorganisms of interest to dentistry. Planta Medica. 2011;77(4):401-4.
89. Soares DGS, de Oliveira CB, Paulo MQ, Carvalho MFFP, Padilha WWN. Clinical and microbiological evaluation of the treatment of denture stomatitis with Schinus terebinthifolius

Raddi (Aroeira) tincture. Avaliação clínica e microbiológica do tratamento da estomatite protética com tintura de Schinus terebinthifolius Raddi (Aroeira). 2010;10(3):365-70.
90. Tonial F. Atividade antimicrobiana de endófitos e de extratos foliares de Schinus terebenthifolius Raddi (Aroeira) [Mestrado]: UFPR; 2010.
91. El-Massrry KF, El-Ghorab AH, Shaaban HA, 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. 2009;57(12):5265-70.
92. Gomes V, Agostini G, Agostini F, Atti dos Santos AC, Rossato M. Variation in the essential oils composition in Brazilian populations of Schinus molle L. (Anacardiaceae). Biochemical Systematics and Ecology. 2013;48:222-7.
93. Johann S, Sa NP, Lima LA, Cisalpino PS, Cota BB, Alves TM, et al. Antifungal activity of schinol and a new biphenyl compound isolated from Schinus terebinthifolius against the pathogenic fungus Paracoccidioides brasiliensis. Annals of clinical microbiology and antimicrobials. 2010;9:30.
94. Martinez MJ, Alonso González N, Betancourt Badell J. Actividad antimicroriana del Schinus terebenthifolius Raddi (copal). Revista Cubana de Plantas Medicinales. 1996;1(3):37-9.
95. Moura TFAL, Raf, n FN, Santos ALR. Evaluation of a preservative system in a gel containing hydroalcoholic extract of Schinus terebinthifolius^ien. Rev bras farmacogn. 2011;21(3):532-6.
96. Freires IA, Alves LA, Jovito VC, Castro RD. Antifungal activity of schinus terebinthifolius (aroeira) on candida strains. ROBRAC. 2011;20(52).
97. Johann S, Silva DL, Martins CVB, Zani CL, Pizzolatti MG, Resende MA. Inhibitory effect of extracts from Brazilian medicinal plants on the adhesion of Candida albicans to buccal epithelial cells. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 2008;24(11):2459-64.
98. Martínez MJ, Alonso González N, Betancourt Badell J. Actividad antimicrobiana del Schinus terebenthifolius Raddi (copal). 1996:37-9.
99. Schmourlo G, Mendonca-Filho RR, Alviano CS, Costa SS. Screening of antifungal agents using ethanol precipitation and bioautography of medicinal and food plants. Journal of Ethnopharmacology. 2005;96(3):563-8.
100. Montanari RM, Barbosa LCA, Demuner AJ, Silva CJ, Carvalho LS, Andrade NJ. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from verbenaceae species: Alternative sources of (E)-Caryophyllene and germacrene-D. Quimica Nova. 2011;34(9):1550-5.
101. Santos ALRd. Avaliação do sistema conservante em formulação com extrato hidroalcóolico de Schinus terebinthifolius Raddi - anacardiaceae [Mestrado]: UFRN; 2007.
102. COSTA EMMBE, A. P. A; MEDEIROS, A. C. D.; DAMETTO, F. R.; CARVALHO, R. A. . In vitro evaluation of the root canal cleaning ability of plant extracts and their antimicrobial action. Brazilian Oral Research. 2006;26(3):215-21.
103. Costa EMMdB, Barbosa AS, Arruda TAd, Oliveira PTd, Dametto FR, Carvalho RAd, et al. In vitro antimicrobial activity of plant extracts against Enterococcus faecalis. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2010;46(3):175-80.
104. Gundidza M, Gweru N, Magwa ML, Mmbengwa V, Samie A. The chemical composition and biological activities of essential oil from the fresh leaves of Schinus terebinthifolius from Zimbabwe. African Journal of Biotechnology. 2009;8(24):7164-9.
105. Kumar-Roine S, Matsui M, Reybier K, Darius HT, Chinain M, Pauillac S, et al. Ability of certain plant extracts traditionally used to treat ciguatera fish poisoning to inhibit

nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages. Journal of Ethnopharmacology. 2009;123(3):369-77.
106. Velazquez E, Tournier HA, Mordujovich De Buschiazzo P, Saavedra G, Schinella GR. Antioxidant activity of Paraguayan plant extracts. Fitoterapia. 2003;74(1-2):91-7.
107. ARAÚJO BMA. Efeito cicatrizante do extrato aquoso de Schinus terinbinthifolius em úlceras de córnea induzidas em ratos. Dissertação de Mestrado - UFMA2007.
108. Branco Neto ML, Ribas Filho JM, Malafaia O, Oliveira Filho MA, Czeczko NG, Aoki S, et al. Evaluation of hydroalcoholic extract of Aroeira (Shinus Terebinthifolius Raddi) in the healing process of wound skin in rats. Acta cirúrgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia. 2006;21 Suppl 2:17-22.
109. ESTEVÃO LRM, F. S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; SIMÕES, R. S.; BARROS, M. E.;ARANTES, R. M.; RACHID, M. A.; EVÊNCIO-NETO, J. . Effects of aroeira (*Schinus terebinthifoliu Raddi*) oil on cutaneous wound healing in rats. Acta Cirúrgica Brasileira. 2013;28(3):202-9.
110. Hoffman I, Coutinho LS, Torres OJM, Matias JEF, Coelho JCU, Stahlke Júnior HJ, et al. Schinus terebinthifolius Raddi and it's influence in the healing process of colonic anastomosis. Experimental study in rats. Acta Cirúgica Brasileira. 2006;21(supl.3):49-54.
111. LANZONI TA. Efeito das folhas de Schinus terebinthifolius Raddi (Aroeira) sobre lesões transfixantes induzida na língua de ratos [Dissertação de Mestrado]: PUC/PR; 2007.
112. Lucena PL, Ribas Filho JM, Mazza M, Czeczko NG, Dietz UA, Correa Neto MA, et al. Evaluation of the aroreira (Schinus terebinthifolius Raddi) in the healing process of surgical incision in the bladder of rats. Acta cirúrgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia. 2006;21 Suppl 2:46-51.
113. Nunes Jr JAT, Ribas-Filho JM, Malafaia O, Czeczko NG, Inácio CM, Negrão AW, et al. Avaliação do efeito do extrato hidroalcoólico de Schinus terebinthifolius Raddi (Aroeira) no processo de cicatrização da linea alba de ratos
Evaluation of the hydro-alcoholic Schinus terebinthifolius Raddi (Aroeira) extract in the healing process of the alba linea in rats. Acta Cir Bras. 2006;21(supl.3):8-14.
114. Ribas MdO, Sousa MH, Sartoretto J, Lanzoni TA, Noronha L, Acra LA. Effect of the Schinus terebinthifolius raddi in the process of tissular repair in ulcers induced in mucosa oral of the rat. Revista Odonto Ciência. 2006;21(53):245-52.
115. Santos OJ, Ribas Filho JM, Czeczko NG, Castelo Branco Neto ML, Naufel Jr C, Ferreira LM, et al. Evaluation of aroeira (Schinus terebinthifolius Raddi) extract on the healing process of gastroraphy in rats. Acta cirúrgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia. 2006;21 Suppl 2:39-45.
116. Santos OJD, Barros-Filho AKD, Malafaia O, Ribas-Filho JM, Santos RHP, Santos RAP. Schinus terebinthifolius raddi (anacardiaceae) in the healing process of gastrorraphy in rats. Arquivos Brasileiros de Cirúrgia Digestiv (São Paulo). 2012;25(3):140-6.
117. Machado DG, Bettio LEB, Cunha MP, Santos ARS, Pizzolatti MG, Brighente IMC, et al. Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from Schinus molle L. in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. European Journal of Pharmacology. 2008;587(1-3):163-8.
118. Medeiros KCP, Monteiro JC, Diniz MFFM, Medeiros IA, Silva BA, Piuvezam MR. Effect of the activity of the Brazilian polyherbal formulation: Eucalyptus globulus Labill, Peltodon radicans Pohl and Schinus terebinthifolius Radd in inflammatory models. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2007;17(1):23-8.
119. Carlini EA, Duarte-Almeida JM, Rodrigues E, Tabach R. Antiulcer effect of the pepper trees Schinus terebinthifolius Raddi (aroeira-da-praia) and Myracrodruon urundeuva Allemao, Anacardiaceae (aroeira-do-sertao). Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2010;20(2):140-6.

120. Paulo PTC, Diniz MdFFM, Medeiros IAd, Morais LCSLd, Andrade FBd, Santos HB. Phase I clinical toxicological assays of a complex herbal medicine (Schinus terebinthifolius Raddi, Plectranthus amboinicus Lour and Eucaliptus globulus Labill). Revista Brasileira de Farmacognosia. 2009;19(1a):68-76.
121. SILVA LBL, ALBUQUERQUE EM, ARAÚJO EL, SANTANA DP. Avaliação clínica preliminar de diferentes formulações de uso vaginal à base de aroeira (*Schinus terebinthifolilus* raddi). Revista Brasileira de Medicina. 2004;61(6):381-4.
122. Amorim MMRd, Santos LC. Treatment of bacterial vaginosis with *Schinus terebinthifolius* Raddi vaginal gel: a randomized controlled trial. Revista Brasileira de Ginecologia e obstetrícia. 2003;25(2):95-102.
123. Leite SRRF, Amorim MMR, Sereno PFB, Leite TNF, Ferreira JAC, Ximenes RAA. Randomized clinical trial comparing the efficacy of the vaginal use of metronidazole with a Brazilian pepper tree (Schinus) extract for the treatment of bacterial vaginosis. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2011;44(3):245-52.
124. SOARES DGSDO, C. B.; PAULO, M. Q.; CARVALHO, M. 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. 2010;10(3):365-70.
125. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual. [Internet]. Acesso em 20 mar 2014 [cited 20 mar 2014].
126. USPTOPatent. [20 mar 2014]. Available from: http://www.uspto.gov/.