

Das folhas da *Mansoa hirsuta* ao desenvolvimento de um curativo para feridas, associado à fração rica em triterpenos pentacíclicos: um dossiê

*From the leaves of **Mansoa hirsuta** to the development of an anti-inflammatory film for wounds, associated with the fraction rich in pentacyclic triterpenes: a dossier*

Joquebede Rodrigues Pereira¹

Farmacêutica. Professora da Faculdade Maurício de Nassau (Uninasau). Vitória da Conquista, BA, Brasil.

Telma Maria de Araújo Moura Lemos

Farmacêutica. Professora da Universidade Federal do Rio do Grande do Norte (UFRN). Natal, RN, Brasil.

Ádley Antonini Neves de Lima

Farmacêutico. Professor da Universidade Federal do Rio do Grande do Norte (UFRN). Natal, RN, Brasil.

Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana

Farmacêutico. Professor da Universidade Federal de Alagoas, Maceió, Brasil.

Daniel de Melo Silva

Farmacêutico. Professor da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). Jequié, BA, Brasil.

Resumo

Objetivo: Analisar os estudos já realizados sobre a fração acetato de etila obtida das folhas de *Mansoa hirsuta* D.C. (FMH) rica em triterpenos pentacíclicos. **Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo sobre a caracterização química, toxicidade, ações anti-inflamatórias e analgésicas e desenvolvimento de filmes de quitosana incorporados com a fração para o tratamento de feridas. **Resultados:** Observou-se que FMH não comprometeu a viabilidade celular de células 3T3 e em ensaios in vivo de toxicidade aguda e subcrônica não apresentou alterações toxicológicas relevantes. Além disso, não alterou a atividade locomotora e comportamento dos camundongos, nem provocou alteração na coordenação motora e equilíbrio dos animais tratados. Na avaliação da atividade anti-inflamatória, FMH reduziu o edema induzido por carragenina e os níveis de mieloperoxidase e diminuiu a migração de leucócitos e proteínas no modelo de bolsa de ar. Em relação à atividade antinociceptiva, registrou-se redução da contorção abdominal em resposta à administração do ácido acético e inibição da segunda fase do teste de formalina. Nessa perspectiva, curativos contendo a fração foram preparados, caracterizados por métodos físico-químicos e analisados quanto a sua ação cicatrizante in vivo. **Conclusões:** Os resultados sugerem um perfil anti-inflamatório e antinociceptivo de FMH, sem causar aparente efeitos tóxicos agudos ou subcrônicos, com uma excelente ação cicatrizante, sendo uma fonte promissora a ser explorada no desenvolvimento de propostas terapêuticas para doenças que apresentem esse perfil inclusive a Covid-19. Estes trabalhos geraram depósitos de Patente referente à purificação dos ácidos triterpênicos e do Filme cicatrizante, BR1020150081804 e BR1020190193883 respectivamente.

Palavras-chave: *Mansoa hirsuta*; triperpenos; inflamação; cicatrização.

Abstract

Objective: To analyze the studies already carried out on the ethyl acetate fraction obtained from the leaves of *Mansoa hirsuta* D.C. (FMH) rich in pentacyclic triterpenes. **Methods:** Descriptive and retrospective study on the chemical characterization, toxicity, anti-inflammatory and analgesic actions and development of chitosan films incorporated with the fraction for the treatment of wounds. **Results:** It was observed that FMH did not compromise the cell viability of 3T3 cells and in in vivo assays of acute and subchronic toxicity did not show relevant toxicological alterations. In addition, it did not change the locomotor activity and behavior of the mice, nor did it cause changes in the motor coordination and balance of the treated animals. In the assessment of anti-inflammatory activity, FMH reduced carrageenan-induced edema and myeloperoxidase levels and decreased leukocyte and protein migration in the air bag model. Regarding the antinociceptive activity, there was a reduction in abdominal writhing in response to the administration of acetic acid and inhibition of the second phase of the formalin test. In this perspective, dressings containing the fraction were prepared, characterized by physicochemical methods and analyzed for their healing action in vivo. **Conclusions:** The results suggest an anti-inflammatory and antinociceptive profile of FMH, without causing apparent acute or subchronic toxic effects, with an excellent healing action, being a promising source to be explored in the development of therapeutic proposals for diseases that present this profile, including, to Covid-19. These works generated patent deposits referring to the purification of triterpenic acids and the healing film, BR1020150081804 and BR1020190193883 respectively.

Keywords: *Mansoa hirsuta*; triperpenes; inflammation; healing.

¹joque.rodriques@gmail.com

Introdução

A conexão entre o homem e as plantas remonta ao passado longínquo quando os primeiros humanos reconheceram e exploraram as plantas ao seu redor para uso como combustível, roupas, abrigo e comida.¹ Inevitavelmente, foram encontradas plantas que ajudavam no alívio e recuperação de doenças, e com o surgimento da escrita, essas descobertas foram registradas e passadas através de gerações.² Assim, surgiu a fitoterapia tradicional, um componente inseparável da história humana, que através de tentativas e erros, já que ainda não se conhecia as razões pelas quais determinadas plantas eram utilizadas no tratamento de certas doenças, rejeitou o conceito empírico e se fundamentou em fatos explicativos, com o descobrimento dos constituintes das plantas e suas aplicações médicas, sendo amplamente utilizada em todo o mundo.^{3,2}

O Brasil destaca-se por possuir a maior biodiversidade do mundo, com mais de 103.870 espécies animais e 43.020 espécies vegetais conhecidas, abrigando mais de 20% do total de espécies do planeta.⁴ Muitas plantas medicinais, especialmente as brasileiras, representam um enorme potencial biológico e econômico a ser explorado, podendo estar entre as principais fontes de descobertas de novos medicamentos devido à singular biodiversidade.

A Caatinga, que responde por cerca de 60% do território do nordeste e estende-se a uma pequena parte da região sudeste de Minas Gerais, é um bioma de grande biodiversidade, com múltiplas comunidades vegetais e uma taxonomia rara e endêmica com destaque para a riqueza de conhecimentos tradicionais acumulados.⁵ As plantas medicinais encontradas nessa região são amplamente utilizadas pelas comunidades locais sendo muitas vezes, o único recurso disponível para o tratamento de doenças.^{6,7} No entanto, o modelo extrativista que predomina na região, traz consigo ameaças a esse importante bioma, que apesar da grande diversidade cultural e biológica, ainda é pouco estudado.⁸

Considerando que o manejo da cicatrização das feridas é um grande desafio para profissionais de saúde e pacientes,⁹ as plantas medicinais podem ser consideradas como terapêutica potente e promissora para a melhoria dos processos de cicatrização de fe-

ridas com base na variedade de componentes ativos e eficazes, como flavonóides, óleos essenciais, alcalóides, compostos fenólicos, terpenóides ácidos graxos, dentre outros.¹⁰ Por conseguinte, diversas pesquisas tem sido focadas no desenvolvimento de abordagens emergentes no tratamentos de feridas, enfatizando novos agentes terapêuticos e desenvolvimento de tecnologias que podem acelerar a cicatrização e diminuir a incidência de feridas e úlceras crônicas.¹¹

Nesse contexto, os curativos constituem uma alternativa importante para a cicatrização e gerenciamento de feridas.¹² Os constituintes bioativos quando incorporados aos curativos, conferem atividades antioxidantes e antimicrobianas, melhorando a contração, vascularização e epitelização.¹³ Além disso, podem desempenhar um papel importante na supressão de inflamação, promoção de vias angiogênicas e estimulação da síntese de colágeno, acelerando o processo de cicatrização de feridas.¹⁴

Mansoa é um gênero diversificado da família Bignoniaceae, o qual inclui espécies com grande variedade morfológica e conhecidas popularmente como «cipó-de-alho» devido ao cheiro característico. Os representantes desse gênero são encontrados tanto em florestas tropicais úmidas quanto secas. No caso da caatinga, há registro de ocorrência de quatro espécies de *Mansoa*. Dentre elas, destaca-se *Mansoa hirsuta* D.C., uma espécie trepadeira lenhosa (cipó ou liana) endêmica da região semiárida.^{15, 16}

Na medicina tradicional, as folhas de *M. hirsuta* têm sido empregadas no tratamento de diabetes e as cascas do caule são utilizadas para dores de garganta.^{17, 18} O primeiro estudo fitoquímico detalhado dessa espécie demonstrou a presença de diversos metabólitos secundários incluindo fenóis, taninos, esteroides, triterpenos, saponinas, flavonóis, flavanonois, flavanonas, xantonas, antocianinas, antocianidinas e flavonoides.¹⁵

Já foram propostas algumas atividades biológicas para essa espécie, incluindo atividade antimicrobiana,¹⁹ antifúngica e antitumoral,¹⁸ ação antioxidante,^{20, 21} Estudo anterior também demonstrou inibição da produção de óxido nítrico e da proliferação de linfócitos e isolou da fração acetato de etila, o ácido oleanólico e ursólico, triterpenos pentacíclicos que também apresentaram potencial imunomodulador.¹⁵ Além disso, foi desenvolvido um chocolate 70% ca-

cau contendo ácidos ursólico e oleanólico isolados da *M. hirsuta* e análises revelaram associação significativa entre o consumo do chocolate e a redução de medidas dos indivíduos (peso, circunferência da cintura e IMC).²²

Portanto, em razão da potencialidade dessa espécie em conjunto com o grande impacto global em termos de custos econômico das feridas e da deficiência dos curativos tradicionais²³ desenvolveu-se uma formulação inovadora de curativo composto por componentes não tóxicos, não irritantes, biocompatíveis e biologicamente ativos.

Objetivo

Isto posto, o objetivo desse estudo foi discorrer sobre as atividades farmacológicas da *M. Hirsuta*, sua composição química e toxicologia e o processo de desenvolvimento de uma nova formulação para o tratamento de feridas que tem como base essa importante espécie endêmica do semi-árido baiano.

Métodos

Trata-se de estudo descritivo e retrospectivo de pesquisas já realizadas sobre a fração acetato de etila obtida das folhas de *Mansoa hirsuta* D.C.

Resultados

Plantas medicinais são fontes potenciais de novas moléculas farmacológicas bioativas sendo também utilizadas como recurso terapêutico valioso de muitas comunidades de países em desenvolvimento. No entanto, como frequentemente são usadas baseando-se apenas no conhecimento popular, pouco se sabe sobre seus mecanismos de ação, eficácia e segurança. Assim, foi avaliado aqui o perfil químico e toxicológico além dos efeitos farmacológicos da fração obtida das folhas de *M. hirsuta*, já que a pesquisa bibliográfica demonstra que os dados químicos dessa espécie ainda são escassos e que não existem estudos anteriores sobre seus possíveis efeitos tóxicos. Além disso, considerando que os produtos naturais vem ganhando destaque como potencial alternativa no manejo de feridas cutâneas, uma condição preocupante e desafiadora para os sistemas de

saúde e que tem aumentado a demanda por novos tratamentos alternativos e sustentáveis, foi desenvolvida uma formulação inovadora contendo FMH e quitosana como agente terapêutico na cicatrização de feridas.

Em face da necessidade de desenvolvimento de medicamentos alternativos que sejam seguros, foi realizada uma triagem de segurança exploratória *in vitro* e *in vivo* para avaliar os possíveis efeitos tóxicos de FMH. Inicialmente, para definir limites de segurança para o uso clínico subsequente, verificou-se a viabilidade celular, teste que quantifica o número de células saudáveis em uma população visando, portanto, medir a manutenção celular.²⁴ Os resultados indicaram que, quando comparada com o controle positivo (cisplatina), FMH não causou perda significativa de células viáveis em todos os tempos analisados, portanto não é tóxica para células não-tumorais.²⁵

A seguir, demonstrada a ausência de citotoxicidade, a FMH foi testada quanto à toxicidade em camundongos Swiss, com o objetivo de determinar uma faixa de doses seguras antes do teste em humanos. Dentre os testes toxicológicos que são importantes no processo de desenvolvimento de medicamentos, foram realizados neste estudo o teste de toxicidade aguda e toxicidade subcrônica, conforme as diretrizes da OECD. Os efeitos da administração única de três doses de FMH foram avaliados durante 14 dias e demonstraram que os animais não apresentaram sinais clínicos de toxicidade como mortalidade, mudanças de comportamento e diminuição do apetite, além de alterações bioquímicas e hematológicas. Nos resultados do estudo de toxicidade subcrônica, em que se avaliou os possíveis riscos à saúde pela exposição repetida à FMH (30 dias), não foram encontradas alterações toxicologicamente significativas, indicando, portanto, que o uso de FMH é seguro.²⁵

Também foram investigados os efeitos do tratamento oral com a FMH no sistema nervoso central (SNC), através do teste de campo aberto e rota-rod, uma vez que diversas plantas medicinais contêm metabólitos que podem causar efeitos sedativos, ansiolíticos ou antidepressivos.²⁶ No entanto, a administração da fração não prejudicou o comportamento locomotor nem modificou a atividade geral e coordenação motora dos animais indicando que esta não possui efeitos estimulantes nem sedativos no SNC.²⁵

Assim, considerando que a fração possui um potencial imunomodulador, demonstrado anteriormente,¹⁵ e os resultados promissores de efeitos não tóxicos da FMH obtidos além da ausência de ação no SNC, foi investigado seu potencial anti-inflamatório em diferentes modelos *in vivo* para melhorar a compreensão dessa atividade. Através do edema induzido por lambda-carragenina, FMH diminuiu o edema a partir da terceira hora de tratamento e a atividade da MPO.²⁵ Adicionalmente aos resultados da avaliação pelo modelo de inflamação de bolsa de ar utilizando o zimosan como agente inflamatório, a administração oral da FMH em todas as doses também reduziu significativamente a migração de leucócitos na cavidade da bolsa de ar, um fator chave para o desenvolvimento de um processo inflamatório, bem como a quantidade de proteínas totais.²⁴ Dessa forma, esses resultados são muito promissores e fornecem evidências científicas valiosas sobre a atividade anti-inflamatória da FMH em diferentes modelos experimentais, sugerindo que esta matéria-prima vegetal pode auxiliar na ampliação do arsenal terapêutico nesta área.

Adicionalmente, FMH também foi avaliada quanto à sua atividade analgésica usando modelos de dor que incluem o teste de contorção abdominal induzida por ácido e o teste de lambida de pata induzida por formalina, que representa dor clínica aguda devido a lesão tecidual. A fração reduziu a contorção abdominal em resposta a administração do ácido acético e foi eficaz na redução da dor tanto na primeira quanto na segunda fase.²⁵ Esses dados corroboram com achados anteriores e sugerem um possível efeito da FMH na dor neurogênica e anti-inflamatória mediada por inibição de mediadores inflamatórios, sendo necessários mais experimentos para elucidar essas ações.

O levantamento bibliográfico indicou que os estudos químicos para *M. hirsuta* são escassos, estando limitados a alcanóis identificados em frações de folhas através da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/MS),¹⁹ os ácidos ursólico e oleanólico isolados da fração acetato de etila (FMH),¹⁵ o lupeol, b-sitosterol e estigmasterol isolados da fração diclorometânica¹⁵ e proantocianidinas tetraméricas presentes no extrato etanólico das folhas de *M. Hirsuta*.²⁷ Portanto, foi de grande relevância avaliar o perfil cromatográfico dessa espécie a

fim de obter informações sobre seus constituintes e correlacioná-los com suas atividades biológicas.

A análise através da UPLC-QTOF-MS/MS caracterizou 13 triterpenos ácidos²⁸ e estudos em paralelo estão sendo realizados para quantificar esses compostos nesta fração. A interpretação do espectro de massa da FMH indicou, portanto, que essa fração é rica em triterpenos ácidos que podem ser derivados dos ácidos oleanólico e ursólico. Esses metabólitos secundários são amplamente encontrados em uma variedade de organismos, como bactérias, fungos, plantas e mamíferos e estão atraindo interesse devido às suas importantes atividades farmacológicas, incluindo antitumoral, antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória, antidiabética e imunomoduladora.²⁹ Assim, a fração de *M. hirsuta*, enriquecida em triterpenos pentacíclicos, pode ser uma fonte potencial promissora para o desenvolvimento de novos curativos. Além disso, os resultados desse estudo também evidenciam que a potencial atividade anti-inflamatória e analgésica da fração de *M. hirsuta* pode estar relacionadas à composição química.

As descobertas anteriores forneceram assim, a base para a formulação dos curativos contendo FMH e quitosana. Estes foram desenvolvidos visando prolongar o tempo de contato e liberação da fração através da utilização da quitosana, para melhor controlar o processo inflamatório, bem como prevenir infecções e estimular a regeneração tecidual.²⁸ Os resultados foram muito promissores pois o tratamento de feridas *in vivo* com CFMH por sete dias mostrou uma área característica de cicatrização avançada, reepitelização, proliferação celular e formação de colágeno.²⁷ Além disso, o fechamento da ferida atingiu 100% de contração após 10 dias de tratamento com modulação de interleucinas. Sendo assim, a incorporação da fração de *M. hirsuta* em filmes de quitosana foi vantajosa e apresentou grande potencial para estimular a reparação e regeneração de feridas.²⁸

Conclusões

Os resultados obtidos nestes estudos sugerem que a fração de *Mansoa hirsuta* enriquecida com triterpenos pentacíclicos não comprometeu a viabilidade celular de células 3T3. Nos modelos *in vivo*, FMH não apresentou efeitos tóxicos agudos e subcrônicos

significativos quando administrada por via oral indicando que seu uso terapêutico é seguro nas doses testadas. Na avaliação da atividade no SNC não houve modificações no comportamento locomotor nem na atividade geral e coordenação motora dos animais indicando, portanto que a fração não possui efeitos estimulantes nem sedativos no SNC. Diferentes modelos experimentais evidenciaram que a FMH possui a capacidade de diminuir o edema, a inflamação e a dor. Portanto, esses achados fornecem valiosas evidências científicas que suportam a possibilidade de aplicações terapêuticas dessa matéria-prima genuinamente brasileira.

Para tentar identificar os compostos responsáveis pelas atividades farmacológicas relatadas, a FMH foi submetida à análise cromatográfica e os resultados mostraram que é rica em triterpenos ácidos, metabólitos secundários que atraem interesse devido às suas importantes atividades farmacológicas. No entanto, esses compostos precisam ser quantificados e melhor elucidados na fração. Filmes de quitosana contendo a fração foram desenvolvidos como um novo curativo para tratamento de feridas. Esses filmes mostraram potencial para serem usados como um novo curativo para feridas, pois efetivamente aceleraram os estágios de cicatrização ao aumentar a taxa de fechamento da ferida, com 100% de contração após apenas 10 dias de tratamento. Portanto, o filme de quitosana com a fração de *M. hirsuta* é um curativo promissor para estimular a reparação e regeneração de feridas.

Referências

- 1 Jamshidi-Kia F, Lorigooini Z, Amini-Khoei H. Medicinal plants: Past history and future perspective. *Herbmed Pharmacology*. 2018;7(1):1-7.
- 2 Li FS, Weng JK. Demystifying traditional herbal medicine with modern approach. *Nature Plants*. 2017;3(8). doi: <https://doi.org/10.1038/nplants.2017.109>
- 3 Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy reviews*. 2012;6(11): 1-5.
- 4 Calixto JB. The role of natural products in modern drug discovery. *An Acad Bras Cienc*. 2019;91 supl. 3:1-7.
- 5 Coe HHG, Ricardo SF, Sousa LOF, Dias RR. Caracterização de fitólitos de plantas e assembleias modernas de solo da caatinga como referência para reconstituições paleoambientais. *Quat Environ Geosci*. 2017;8(2):09-21.
- 6 Roque AA, Rocha RM, Loiola MIB. Uso e diversidade de plantas medicinais da Caatinga na comunidade rural de Laginhas, município de Caicó, Rio Grande do Norte (Nordeste do Brasil). *Rev Bras Pl Med*. 2010;12(1):31-42.
- 7 Santos MO, Ribeiro DA, Macêdo DG, Macêdo MJF, Macedo JGF, Lacerda MNS, Macêdo MS, Souza MM. Medicinal Plants: versatility and concordance of use in the caatinga area, Northeastern Brazil. *An Acad Bras Cien*. 2018;90(3):20767-2779.
- 8 Albuquerque UP, Medeiros PM, Almeida ALS, Monteiro JM, Lins Neto EMF, Melo JG, Santos JP. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. *J Ethnopharmacol* 2007;114(3):325-54.
- 9 Tsiouris CG, Tsiouri MG. Human microflora, probiotics and wound healing. *Wound Medicine*. 2017;19:33–38. doi: 10.1016/j.wndm.2017.09.006
- 10 Bahramsoltani R, Farzaei MH, Rahimi R. Medicinal plants and their natural components as future drugs for the treatment of burn wounds: an integrative review. *Arch Dermatol*. 2014;306(7):601–617.
- 11 Shrivastav A, Mishra AK, Ali SS, Ahmad A, Abuzinadah MF, Khan NA. In vivo models for assessment of wound healing potential: A systematic review. *Wound Medicin*. 2018;20:43-53.
- 12 García MC, Aldana AA, Tártara LI, Alovero F, Strumia MC, Manzo RH et al. Bioadhesive and biocompatible films as wound dressing materials based on a novel dendronized chitosan loaded with ciprofloxacin. *Carbohydr Polym*. 2017;175:75–86.
- 13 Krishnan KA, Thomas S. Recent advances on herb-derived constituents-incorporated wound-dressing materials: A review. *Polym Adv Technol*. 2019;30(4):823–838.
- 14 Hajjalyani M. et al. Natural product-based nanomedicines for wound healing purposes: Therapeutic targets and drug delivery systems.

- Int. J. Nanomedicine. 2018;13:5023–5043. doi: 10.2147/IJN.S174072
- 15 Silva DM. Perfil metabólico e farmacológico da *Mansoa hirsuta* D.C.(Bignoniaceae) por RM-N1H [Tese de Doutorado]. Maceió: Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas; 2009. 133 p.
 - 16 Lemos JR, Zappi DC. Distribuição geográfica mundial de plantas lenhosas da Estação Ecológica de Aiuaba, Ceará, Brasil. *Revista Brasileira de Biociências*. 2012;10(4):446-456.
 - 17 Chaves SM, Reinhard KJ. Paleopharmacology and Pollen: Theory, Method, and Application. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(1):207-211.
 - 18 Agra MF, Silva KN, Basílio IJLD, Freitas PF, Barbosa-Filho JM. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. *Rev bras farmacogn*. 2008;18(3):472-508. doi: 10.1590/S0102-695X2008000300023
 - 19 Rocha AD, Oliveira AB, Souza Filho JD, Lombardi JÁ, Braga FC. Antifungal constituents of *Clytostoma ramentaceum* and *Mansoa hirsuta*. *Phytotherapy Research*.. 2004;18(6):463–467.
 - 20 Braga FC, Wagner H, Lombardi JA, Oliveira AB. Screening the Brazilian flora for anti-hypertensive plant species for in vitro angiotensin-I-converting enzyme inhibiting activity. *Phyto-medicin*. 2000;7(3):245-250.
 - 21 Pereira JR, Queiroz RF, Siqueira EA, Brasileiro-Vidal AC, Sant'ana AEG, Silva DM, Affonso PRAM. Evaluation of cytogenotoxicity, antioxidant and hypoglycemic activities of isolate compounds from *Mansoa hirsuta* D.C. (Bignoniaceae). *An Acad Bras*. 2017;89(1):317-331.
 - 22 Milagres MP, Silva DM, Pereira IO, Senhorinho LM, Sant'ana AEG, Matos TB. Health benefits of chocolate consumption with high concentration of cocoa incorporated from triterpenic acids, isolated from *Mansoa Hirsuta* DC. *Food Sci Technol*. 2020;40 supl.1:305-311.
 - 23 Nešović K, Janković A, Radetić T, Vukašino-vić-Sekulić M, Kojić V, Živković L et al. Chitosan-based hydrogel wound dressings with electrochemically incorporated silver nanoparticles – In vitro study. *Eur Polym J*. 2019;121.
 - 24 Méry B, Guy JB, Vallard A, Espenel S, Ardail D, Rodriguez-Lafrasse C et al. In Vitro Cell Death Determination for Drug Discovery: A Landscape Review of Real Issues. *J. Cell Death*. 2017;10.
 - 25 Pereira JR, Fonseca AG, Fernandes LLS, Furtado AA, Silva VC, Veiga Júnior VF et al. Toxicological and pharmacological effects of pentacyclic triterpenes rich fraction obtained from the leaves of *Mansoa hirsuta*. *Biomed Pharmacother*. 2022;145.
 - 26 Silva APSCL, Lopes JSLL, Vieira PS, Pinheiro EEA, Silva MLG, Silva Filho JCCL et al. Behavioral and neurochemical studies in mice pretreated with garcineelliptone FC in pilocarpine-induced seizures. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;124:305–310.
 - 27 Campana PR, Braga FC, Cortes SF. Endothelium-dependent vasorelaxation in rat thoracic aorta by *Mansoa hirsuta* D.C. *Phytomedicine*. 2009;16(5):456-461.
 - 28 Pereira JR, Bezerra GS, Furtado AA, Carvalho TG, Silva VC, Monteiro ALB et al. Chitosan Film Containing *Mansoa hirsuta* Fraction for Wound Healing. *Pharmaceutics*. 2020;12(6):1-22. doi: 10.3390/pharmaceutics12060484
 - 29 Hodon J. et al. Design and synthesis of pentacyclic triterpene conjugates and their use in medicinal research. *Eur J Med Chem*. 2019;182:111653. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111653

