

Artigo

Bioatividades de Triterpenos Isolados de Plantas: Uma Breve Revisão

Silva, F. C. O.; Ferreira, M. K. A.; Silva, A. W.; Matos, M. G. C.; Magalhães, F. E. A.; Silva, P. T.; Bandeira, P. N.; de Menezes, J. E. S. A; Santos, H. S*.

Rev. Virtual Quim., 2020, 12 (1), 234-247. Data de publicação na Web: 27 de fevereiro de 2020

<http://rvq.sbg.org.br>

Bioactivities of Plant-Isolated Triterpenes: A Brief Review

Abstract: Commonly the pharmaceutical industry uses isolated secondary plant metabolites as natural starting material of new drugs. Plants can be used as alternative therapeutic sources, as they present in their composition varieties of biologically active molecules, such as triterpenes. These constituents are secondary metabolites belonging to the terpene class and are characterized chemically by the presence of six isoprene units, with a total of 30 carbon atoms. This review was carried out based on published articles on triterpenes isolated from plants and their bioactivities: anti-inflammatory, antiadipogenic, antinociceptive, antimicrobial and anticancer, compared to the period of the last ten years. In this review it was verified that, the reported activities prove that triterpenes constitute great therapeutic potential.

Keywords: Plants; triterpenes; therapeutic potential.

Resumo

Comumente a indústria farmacêutica utiliza metabólitos secundários isolados de plantas como fontes naturais de novos fármacos e medicamentos. As plantas podem ser utilizadas como fontes terapêuticas alternativas, pois apresentam em sua composição uma diversidade de moléculas biologicamente ativas, como os triterpenos. Esses constituintes são metabólitos secundários da classe dos terpenos e são caracterizados quimicamente pela presença de seis unidades de isopreno, com um total de 30 átomos de carbono. Esta revisão foi realizada com base nos artigos publicados sobre triterpenos e suas bioatividades: anti-inflamatória, antiadipogênica, antinociceptiva, antimicrobiana e anticâncer, em relação ao período dos últimos dez anos. Nesta revisão foi verificado que, as atividades relatadas comprovam que os triterpenos constituem grande potencial terapêutico.

Palavras-chave: Triterpenos; Bioatividades; Potencial terapêutico.

*Universidade Estadual Vale do Acaraú, Av. da Universidade 850, CEP 62040-370, Sobral-CE, Brasil.

 helciodossantos@gmail.com
DOI: [10.21577/1984-6835.20200018](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200018)

Bioatividades de Triterpenos Isolados de Plantas: Uma Breve Revisão

Francisca C. O. Silva,^a Maria K. A. Ferreira,^a Antonio W. da Silva,^a Maria Geysillene Castro Matos,^c Francisco E. A. Magalhães,^b Priscila T. da Silva,^c Paulo N. Bandeira,^c Jane E. Silva A. de Menezes,^a Hércio S. Santos^{a,c,*}

^a Universidade Estadual do Ceará, Centro de Ciências e Tecnologia (CCT), Programa de Pós-Graduação Ciências Naturais, Laboratório de Química de Produtos Naturais-LQPN-S, Av. Paranjana, 1700, CEP 60741-000, Fortaleza-CE, Brasil.

^b Universidade Estadual do Ceará, Departamento de Química, Laboratório de Bioprospecção de Produtos Naturais e Biotecnologia, CEP 60660-000, Tauá-CE, Brasil.

^c Universidade Estadual Vale do Acaraú, Curso de Química, Laboratório de Química de Produtos Naturais, Síntese e Biocatálise de Compostos Orgânicos-LBPNSB, CEP 62040370, Sobral-CE, Brasil.

*helciodossantos@gmail.com

Recebido em 2 de Setembro de 2019. Aceito para publicação em 13 de Fevereiro de 2020

1. Introdução
2. Metodologia
3. Classificação e Biossíntese dos Triterpenos
4. Bioatividades de Triterpenos Isolados de Plantas
 - 4.1. Anti-inflamatória
 - 4.2. Antiadipogênica
 - 4.3. Antinociceptiva
 - 4.4. Antimicrobiana: antibacteriana e antibiofilme
 - 4.5. Anticâncer
5. Considerações Finais

1. Introdução

A maior parte da indústria farmacêutica utiliza metabólitos secundários isolados de plantas como fontes naturais de novos fármacos e medicamentos. Assim, a investigação de plantas e seus constituintes químicos bioativos podem ser eficazes e promissoras para serem novas fontes terapêuticas.¹

Portanto, as plantas podem ser usadas como fontes terapêuticas alternativas, pois apresentam em sua composição variedades de moléculas biologicamente ativas, como os triterpenos.²

Os triterpenos são metabolitos secundários pertencentes a classe dos terpenos. Essas substâncias são produzidas a partir do ácido mevalônico (no citoplasma), ou do piruvato e 3-fosfoglicerato (nos plastídios) das plantas.³ A maior parte dos triterpenos são oriundos dos vegetais, embora estejam presentes em outros organismos, como fungos e bactérias.⁴

Os triterpenos são caracterizados quimicamente pela presença de seis unidades de isopreno, com um total de 30 átomos de carbono (Figura 1).⁵ As propriedades desses metabólitos isolados de plantas, têm mostrado um grande espectro de atividades biológicas,

tais como: anti-inflamatória, antinociceptiva, hepatoprotetor, efeito sedativo, antioxidante, antialérgico, antiangiogênica, antimicrobiana e alta seletividade anticancerígena.⁶⁻⁷

A inflamação é uma resposta biológica complexa de tecidos vasculares a estímulos nocivos, tais como patógenos, danos celulares ou irritantes (físicos ou químicos). É um mecanismo de defesa destinado a remover os estímulos lesivos e iniciar o processo de cicatrização do tecido.⁸ Muitos fármacos são empregados para o tratamento de doenças inflamatórias e tratamento da dor. Existem variadas classes de substâncias, que podem ser utilizadas como anti-inflamatórias e analgésicos, dentre essas, estão presentes os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Considerando os efeitos adversos destes fármacos, compostos de plantas como os metabólitos secundários, são continuamente estudados.⁹

A crescente taxa da obesidade tem levado a diversos estudos sobre a sua fisiologia e à busca de novos tratamentos para este problema. A obesidade é definida como o acúmulo anormal e excessivo de gordura corporal, que causa prejuízos à saúde. Esta condição está associada a diversas comorbidades, tais como diabetes *mellitus* tipo 2, problemas cardiovasculares, dislipidemias e câncer.¹⁰ Estudos mostraram, que diversos triterpenos possuem capacidade de inibir a diferenciação das células adipogênicas, tais como o ácido ursólico e o ácido oleanólico.¹¹

Os triterpenos isolados de plantas, têm sido objeto de investigações incessantes em busca de compostos de interesse químico e biológico.¹² Diante disso, esta breve revisão fornece um panorama geral da biossíntese e principais bioatividades dos triterpenos presente na literatura.

2. Metodologia

Para a presente revisão, foi realizada uma consulta a artigos científicos no período de janeiro à abril de 2019, sobre os triterpenos isolados de plantas e suas bioatividades: anti-inflamatória, antiadiopogênico, antinociceptiva, antimicrobiana e anticâncer em relação ao período dos últimos dez anos. Os bancos de dados utilizados foram: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>) e Google Scholar (<https://scholar.google.com>).

3. Classificação e Biossíntese dos Triterpenos

Os triterpenos são uma subclasse dos terpenos. Essa classe de substâncias geralmente apresenta uma dupla ligação carbono-carbono sendo caracterizado como um hidrocarboneto insaturado.¹³ As plantas empregam terpenos para uma variedade de funções no crescimento e desenvolvimento. Contudo, sua participação é majoritariamente desempenhar interações químicas e proteção em ambientes bióticos e abióticos.¹⁴

A estrutura química dos terpenos é constituída pela união de duas, quatro, seis, oito ou mais unidades de isopreno. Dessa forma, esses compostos são classificados de acordo com o número de unidades de isopreno presente no seu arcabouço de carbono: hemiterpenos ($n=1$), monoterpenos ($n=2$), sesquiterpenos ($n=3$), diterpenos ($n=4$), sesterpenos ($n=5$), triterpenos ($n=6$), tetraterpenos ($n=8$) e politerpenos ($n > 8$) (Tabela 1).¹⁵

Os precursores dos terpenos são produzidos a partir da via do ácido mevalônico, que ocorre no

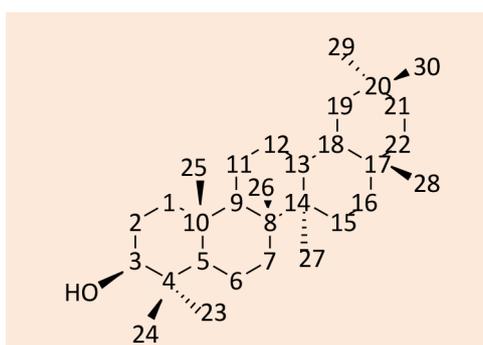


Figura 1. Estrutura básica do triterpeno

Tabela 1. Unidade de Isopreno e número de carbonos dos terpenos

Terpenos	Unidade de isopreno	Átomos de carbono
Hemiterpeno	1	5
Monoterpeno	2	10
Sesquiterpeno	3	15
Diterpeno	4	20
Sesterpeno	5	25
Triterpeno	6	30
Tetraterpeno	8	40
Politerpeno	> 8	>40

citoplasma das células é ativa em bactérias, fungos, plantas e animais, e fornece os precursores para a formação de sesquiterpenos e triterpenos. A via do piruvato e 3-fosfoglicerato ocorre nos plastídeos das plantas para fornecer os precursores dos monoterpenos, diterpenos e tetraterpenos.¹⁶⁻¹⁷

Os triterpenos são estruturalmente diversificados e uma das maiores classes de produtos vegetais, com mais de 20.000 substâncias.¹⁸ Os triterpenos podem ser classificados em tetracíclicos ou pentacíclicos e divididos em grupos conforme seus esqueletos estruturais: cucurbitano, cicloartano, dammarano, eufano, friedelano, holostano, hopano, lanostano, lupano, oleanano, protostano, tirucalano e ursano (Figura 2).¹⁹

Triterpenos tetracíclicos, incluindo os grupos cucurbitano, cicloartano, dammarano, lanostano e protostano, contêm anéis A, B, C e D e 30 átomos de carbono. O esqueleto é semelhante ao dos esteróis, com exceção dos três substituintes do grupo metila nas posições C-4 e C-14. Os dammaranos são distribuídos principalmente em Araliaceae, Cucurbitaceae, Scrophulariaceae (*Bacopa monniera*) e Rhamnaceae. Os cucurbitanos são encontrados principalmente em Cucurbitáceas, enquanto os ciclartanos em Leguminosae, Passiflora (*Passiflora edulis*) e Ranunculaceae (*Cimicifuga racemosa*).²⁰

Os triterpenos pentacíclicos representam uma grande classe de compostos naturais, onde os mais conhecidos incluem: α -amirina (1), ácido asiático (2), ácido betulínico (3), celastrol (4), ácido corosólico (5), escina (6), glicirrizina (7), ácido glicirretínico (8), 18- β -lupeol (9), ácido oleanólico (10) e ácido ursólico (11) (Figura 2).²¹

A biossíntese dos triterpenos ocorre a partir do epóxido de esqualeno (2,3 epoxi-esqualeno), sendo caracterizado quimicamente pela presença de seis unidades de isopreno, com um total de 30 átomos de carbono.⁵ A ciclização do esqualeno pela 2,3-oxidoesqualeno, um produto de oxidação

enzimática que requer uma flavoproteína e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato, que pode assumir diferentes conformações como, por exemplo: cadeira-cadeira-barco e cadeira-barco cadeira.

As enzimas conhecidas como triterpenos sintases provocam adições eletrofílicas às ligações duplas promovendo as ciclizações, clivagem do epóxido e formação de carbocátion. Com os esqueletos formados, transformações complementares, como oxidação, redução e isomerização, podem ocorrer levando aos vários compostos conhecidos.

Após o dobramento do substrato, as enzimas esqualeno-hopeno ciclases (SHCs) e oxidaesqualenociclases (OSCs) iniciam a reação de ciclização por protonação com a dupla ligação terminal do esqualeno e o epóxido de 2,3-oxidoesqualeno, respectivamente. Esta etapa de protonação define enzimas SHC e OSC como determinantes de terpenos de classe II, como os triterpenos. Já os terpenos de classe I (tais como mono-, sesqui- e diterpenos) iniciam a ciclização através da ionização de pirofosfato com a ajuda de cofatores de Mg²⁺.²² Sheng e colaboradores relataram que as modificações estruturais na biossíntese dos triterpenos de plantas, podem contribuir para as diferentes bioatividades dessas moléculas.²³

A maior parte da diversidade do suporte dos triterpenos deriva da ciclização da conformação de CCC do 2,3-oxidosqualeno, levando à ciclização inicial do cátion de dmarmarenila C-20. Rearranjos alternativos deste cátion podem então ocorrer, incluindo expansão do anel e mudanças do grupo metila e hidreto que causam a mudança da posição do cátion através de uma série de intermediários carbônicos (C-13 \rightarrow C-14 \rightarrow C-8 \rightarrow C-9 \rightarrow C-10 \rightarrow C-5 \rightarrow C-4), gerando uma variedade de intermediários esqueléticos ao longo do caminho (1-3, 163).²²

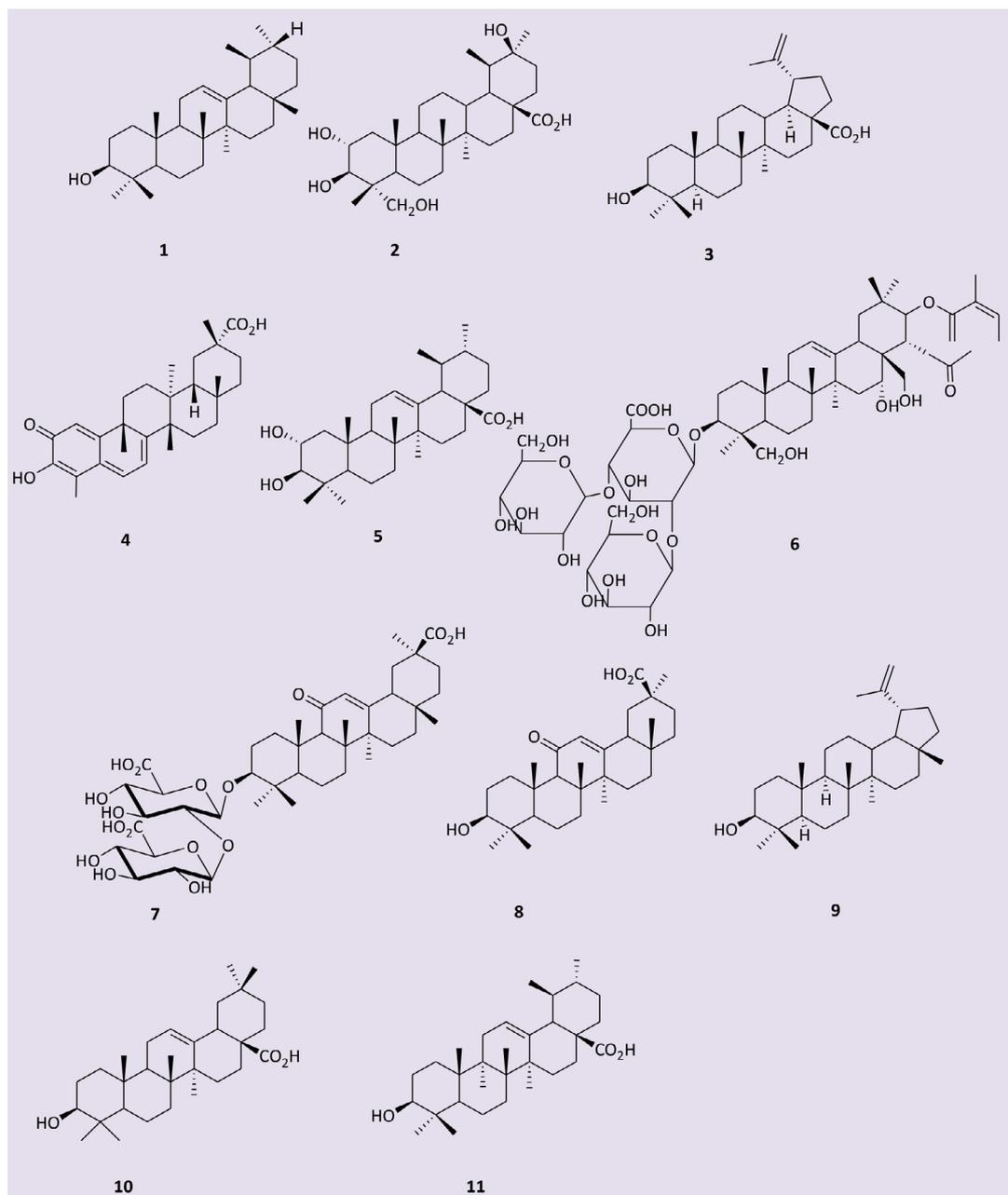


Figura 2. Estruturas química de alguns triterpenos pentaciclicos

4. Bioatividades de Triterpenos Isolados de Plantas

4.1. Anti-inflamatória

A inflamação é uma resposta fisiológica que normalmente atua como um mecanismo de defesa e que pode ser induzida por estímulo físico (mecânico), químico, biológico ou microbiológico, e em resposta a processos como lesão tecidual, morte celular, isquemia e degeneração.²⁴

A maior parte do tratamento clínico das doenças inflamatórias depende de fármacos que pertencem a classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) e como corticoides, porém ambos podem apresentar diversos efeitos colaterais.²⁵ Portanto, há uma constante busca por anti-inflamatórios potencialmente eficazes e mais seguros, com a utilização de compostos oriundos de produtos naturais, tais como os triterpenos.²⁶

A prática de utilizar plantas e seus isolados como compostos anti-inflamatórios é conhecida desde a antiguidade.²⁷ No estudo de Lacouth-Silva e colaboradores, o triterpeno 3 β , 6 β ,

16 β -trihidroxilup-20(29)-eno isolado das flores de *Combretum leprosum* e denominado TTHL foi avaliado quanto a citotoxicidade e a capacidade de ativar a função celular pela produção de TNF- α , uma citocina inflamatória e IL-10, uma citocina imunoreguladora. Os resultados obtidos mostraram que TTHL em concentrações abaixo de 1,5 μ g/mL não foi tóxico para as células. Além disso, TTHL não foi capaz de ativar as funções celulares e não alterou a produção de IL-10 e TNF α .²⁸

TTHL também inibiu os parâmetros inflamatórios, como formação de edema e infiltração celular em modelos agudos e crônicos. No modelo crônico, o TTHL inibiu a hiperproliferação epidérmica, evidenciada pela redução da espessura da epiderme e da expressão do antígeno nuclear da célula em proliferação.²⁹

No estudo de Longhi-Balbinot e colaboradores, o triterpeno 3 β , 6 β , 16 β -trihidroxilup-20(29)-eno (12) ainda foi isolado das folhas de *Combretum leprosum* (Figura 3). TTHL mesmo isolado de outra parte vegetal de *C. leprosum* também demonstrou potente atividade anti-inflamatória sobre a peritonite induzida por carragenina, reduzindo os níveis de citocinas (interleucina 1- β , fator de necrose tumoral α [TNF- α] e interleucina IL-1 β), sem alterar os níveis de IL-10.³⁰ O modelo

de peritonite induzida por carragenina é bem caracterizado pela inflamação aguda, amplamente empregado para testar novas terapias anti-inflamatórias, que permitem quantificar ou analisar a permeabilidade vascular peritoneal e a migração celular, bem como alterações em outros parâmetros inflamatórios, como citocinas.³¹

O triterpeno 3 β ,9 β ,15 β -3,15-Dihidroxi-24-metilideno-9,19-ciclolano-28-oic (*Combretin A*) e 3 β ,9 β ,15 β -15-Hidroxi-24-metilideno-3-(β -D-xilopiranosiloxi)-9,19-ciclolano-28-oic (*Combretin B*) isolados das folhas de *C. fragrans* (Figura 5), apresentaram efeito anti-inflamatório na inflamação aguda induzida por carragenina. A dose de 50 mg/kg de combretin A e B mostrou efeito anti-inflamatório significativo ($p < 0,01$; $p < 0,001$) 0,5 h após a aplicação de carragenina para Combretin B, inibindo o desenvolvimento do edema de 94,31% e 1 h após a aplicação de carragenina para Combretin A, induzindo uma inibição de 79,37% do edema. *Combretin A* e B ainda diminuíram a viabilidade celular de linhas celulares MCF-7 e reduziram significativamente ($p < 0,001$) a produção de TNF- α e óxido nítrico (NO).³²

No trabalho de Carvalho e colaboradores, o triterpeno α -amirina (1) (Figura 2) e β -amirina

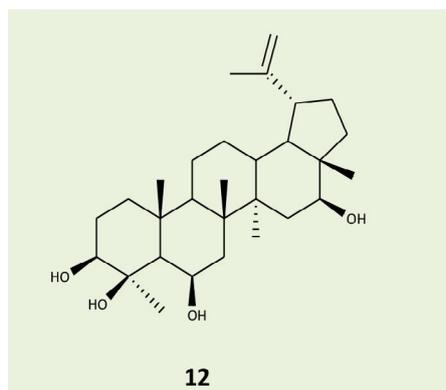


Figura 3. Estrutura do triterpeno 3 β , 6 β , 16 β -trihidroxilup-20(29)-eno

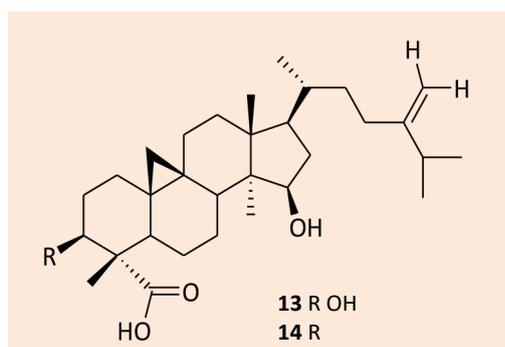


Figura 4. Estrutura dos triterpenos *Combretin A* e B

(15) (Figura 5) isolado de *Protium heptaphyllum* demonstrou efeito anti-inflamatório, reduzindo os níveis plasmáticos de resistina e de citocinas pró inflamatórias (TNF- α , IL-6) e proteína quimiotática de monócitos [MCP-1] nos animais alimentados com dieta hipercalórica.³³

4.2. Antiadipogênica

O excesso de adiposidade é uma característica da obesidade, que é causada devido a um desequilíbrio entre a ingestão de energia e energia consumida, resultante tanto da hiperplasia (aumento do número de adipócitos) como da hipertrofia (aumento do tamanho do adipócito). O processo de adipogênese, diferenciação de pré-adipócitos para adipócitos maduros, é altamente complexo e envolve várias mudanças na expressão gênica e na morfologia celular, podendo então, causar danos ao organismo.³⁴

Recentemente, a obesidade tornou-se um sério problema de saúde nos países desenvolvidos e parece ser uma ameaça em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mais de 1,9 bilhão de adultos estão com sobrepeso.³⁵ A obesidade é frequentemente associada a vários distúrbios metabólicos, tais como: dislipidemia, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Portanto, compostos isolados de plantas tem se tornado uma ferramenta bastante promissora no combate a essa doença.³⁶

Wang e colaboradores, evidenciaram que o triterpeno cicloastragenol obtido de *Radix astragali* inibiu o acúmulo de lipídeos nas células 3T3-L1, com o influxo de Ca^{2+} nestas células favorecendo a prevenção da adipogênese.³⁷

Os triterpenos α -amirina (1) (Figura 2) e β -amirina (15) (Figura 5) foram capazes de reduzir significativamente o aumento dos níveis de glicose no sangue em camundongos que foram induzidos à diabetes por estreptozotocina, aumentando

também os níveis de insulina nesses animais, quando utilizada na sua maior concentração (100 mg/kg). Além disso, a administração de α e β -amirina em animais alimentados com dieta hipercalórica reduziu significativamente o aumento nos níveis séricos de colesterol total e de triglicerídeos. Nestes animais, também houve redução dos níveis séricos de lipoproteína de baixa densidade (c-LDL) e lipoproteína de muito baixa densidade (c-VLDL) e aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (c-HDL). Houve, assim, redução do índice aterogênico (AI) (expresso como (c-LDL+ c-VLDL)/c-HDL) em todas as concentrações de α, β - amirina testadas.³⁸

O ácido maslínico, triterpeno do tipo oleanano encontrado em plantas como a *Olea europaea* L, apresentou potencial efeito antiadipogênico em células 3T3-L1. Além de melhorar a captação de glicose, este triterpeno reduz os níveis de triglicerídeos nas células reduzindo a expressão gênica de PPAR γ e AP $_2$. O aumento da concentração do Ca^{2+} intracelular observado pela ação do ácido maslínico pode estar envolvido no seu efeito antiadipogênico.³⁹

O triterpeno lanostano ácido 3 β -hidroxilano-9,24-dieno-21-oico isolado da casca do caule de *Protorus longifolia* melhorou a captação de glicose nas células 3T3-L1e reduziu a diferenciação destas células. Além disso, a captação de glicose também melhorou em células musculares C $_2$ C $_{12}$.⁴⁰ Outros triterpenos do tipo lanostano, isolados de *Ganoderma lucidum* também mostraram efeito de inibição da diferenciação das células 3T3-L1, evidenciado pela redução do acúmulo de lipídeos.⁴¹

Uma revisão de literatura mostrou diversos estudos realizados com triterpenos ginsenosídeos, principais constituintes do ginseng (raiz da espécie *Panax ginseng*), sobre a obesidade (*in vivo*) e a adipogênese (*in vitro*).⁴² Diferentes ginsenosídeos mostraram potencial capacidade de reduzir a diferenciação de células 3T3-L1.⁴³

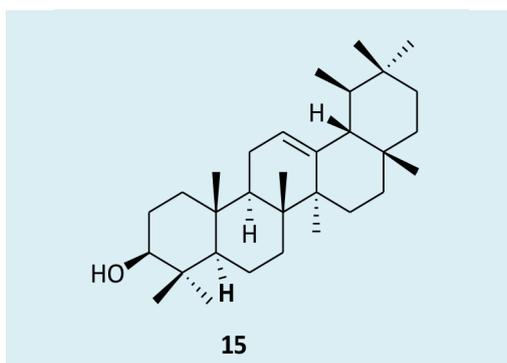


Figura 5. Estrutura do triterpeno β -amirina

4.3. Antinociceptiva

A dor é uma função fisiológica de proteção que ocorre através de um estímulo nocivo externo ou interno, por meio de uma sensação desagradável sensorial e emocional associada ao dano tecidual.⁴⁴⁻⁴⁵ De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), nociceção é um termo aplicado aos mecanismos neurológicos que detectam o estímulo lesivo, definido como “os processos neurais codificação e processamento de estímulos nocivos”.

A lesão tecidual e processos inflamatórios podem ativar fibras aferentes primárias nociceptivas, o que resulta em sensibilização central ou hiperexcitabilidade de neurônios nociceptivos no corno dorsal da medula espinhal processada em diversos níveis do sistema nervoso central e, finalmente, percebida no córtex cerebral.⁴⁶

Quando se trata de fármacos para o tratamento da dor, abre-se uma lacuna no que diz respeito ao regime medicamentoso que pode ser estabelecido, tendo em vista os efeitos colaterais potenciais dos analgésicos. Embora sejam altamente eficazes, os analgésicos de ação central geralmente não estão dissociados de efeitos adversos importantes.⁴⁷ Assim, tem-se a necessidade de buscar medidas alternativas para o desenvolvimento de medicamentos para o combate da dor. Nessa perspectiva, os produtos naturais, tais como os triterpenos, encaixam-se como uma fonte promissora na pesquisa de moléculas com potencial atividade antinociceptiva.⁴⁸⁻⁴⁹

O ácido oleanólico (10) (Figura 2) foi isolado de mais de 1620 espécies de plantas, incluindo plantas alimentares e medicinais.⁵⁰ Soares e colaboradores demonstraram que o ácido oleanólico possui efeito antinociceptivo para dor orofacial frente a Zebrafish (*Danio rerio*) adulto.

A nociceção aguda foi induzida por formalina, capsaicina, cinamaldeído, mentol, salina ácida, glutamato e solução salina hipertônica (modelo corneano). Para investigar o mecanismo antinociceptivo do ácido oleanólico foi utilizado naloxona, L-NAME, azul de metileno, cetamina, cânfora, HC-030031, ácido mefanâmico, vermelho de rutênio ou amilorida. Como resultado, o ácido oleanólico reduziu significativamente o comportamento nociceptivo associado à dor aguda. A nociceção foi efetivamente inibida pelo ácido oleanólico, pela dessensibilização induzida pelo vermelho de rutênio e pela capsaicina,

confirmando a relevância farmacológica potencial do ácido oleanólico como inibidor da nociceção orofacial mediada pelo canal iônico TRPV₁.⁵¹

Conjugados a partir do ácido oleanólico mostraram em testes biológicos que compostos com um grupo OH dentro da molécula de triterpeno pertencem a uma classe das espécies mais ativas.⁵²⁻⁵³ Considerando o efeito anti-inflamatório já descrito de TTHL, Combretin A e Combretin B, estes triterpenos também demonstraram potencial efeito antinociceptivo. Combretin A e a Combretin B inibiu a dor induzida pelo modelo do ácido acético e formalina, exibindo efeito antinociceptivo significativa ($p < 0,001$).⁵⁴ Longhi-Balbinot e colaboradores demonstraram efeito antinociceptivo de TTHL, administrado por via intraperitoneal, intraplantar e intratecal em camundongos. Nesse estudo, TTHL atuou nos sistemas glutamatérgico.⁵⁵

4.3. Antimicrobiana: antibacteriana e antibiofilme

Os compostos advindos de plantas são capazes de inibir o crescimento de patógenos ou matá-los, além de apresentar toxicidade mínima para as células hospedeiras são considerados candidatos para o desenvolvimento de novos antimicrobianos e/ou antibacterianos.⁵⁶

Os biofilmes são comunidades microbianas complexas que se estabelecem em uma grande variedade de superfícies e geralmente estão associadas a uma matriz extracelular que consiste em diferentes polímeros.⁵⁷⁻⁵⁸ Biofilmes fornecem proteção contra a ação de antibióticos e fornecem uma barreira para prevenir ou reduzir a penetração de agentes antimicrobianos através da matriz. O grande problema é que os biofilmes são muito resistentes aos mecanismos de defesa do hospedeiro e a erradicação de microrganismos que vivem como biofilmes torna-se extremamente difícil ou mesmo impossível.⁵⁹

A crescente resistência antimicrobiana e sua propagação no mundo são as maiores ameaças à saúde pública e ao tratamento de doenças acometidas por microrganismos. Recentemente, o surgimento da resistência antibacteriana a múltiplos antibióticos aumentou drasticamente.⁶⁰ Portanto, a busca por novas moléculas capazes de inibir a formação de biofilme, seja inibindo o crescimento microbiano ou inibindo sua adesão a um substrato, tem se intensificado nos últimos anos.⁶¹

O triterpeno Friedelina (16) (Figura 6) isolado da raiz de *Terminalia Avicennioides* demonstrou atividade antimicrobiana *in vitro* contra *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) com valor de Concentração Inibitória Mínima (CIM) de 4,9 µg / mL.⁶² No estudo de Salih e colaboradores, o mesmo triterpeno inibiu moderadamente o crescimento de *Mycobacterium smegmatis* com uma CIM de 250 µg / mL.⁶³ Em outro estudo Wang e colaboradores também demonstraram seu efeito contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, com valores de CIM variando de 2,44 a 78,12 µg / mL.⁶⁴

O ácido betulínico (3) (Figura 2) isolado da casca do caule de *Terminalia brownii* foi capaz de inibir o crescimento de *Streptomyces ipomaea*.⁶⁵ De acordo com Li e colaboradores, o ácido betulínico também inibiu o crescimento de *M. tuberculosis* com MIC de 400 µg / mL.⁶⁶

O triterpeno TTHL demonstrou atividade antimicrobiana na inibição do crescimento planctônico e biofilmes de bactérias Gram positivas *Streptococcus mutans* e *S. mitis*, com concentração inibitória mínima e concentração bactericida mínima de 7,8 µg / mL e 15,6 µg / mL, respectivamente.⁶⁷

Em estudo posterior, Evaristo e colaboradores demonstraram atividade antibacteriana de TTHL em biofilmes maduros de *S. mutans* e *S. parasanguinis*, ambos envolvidos em cáries dentárias. A concentração inibitória mínima e a concentração bactericida mínima de TTHL para *S. mutans* e *S. parasanguinis* foram de 3,9 e 15,6 µg / mL, respectivamente, e nenhum crescimento bacteriano foi detectado no tratamento de 24 h. Além disso, o triterpeno reduziu a biomassa e a viabilidade de biofilmes de ambas as espécies.⁶⁸

4.4. Anticâncer

Câncer é uma designação dada ao conjunto de manifestações patológicas que se caracterizam

pela perda do controle da proliferação celular, transformação celular e ganho de capacidade de invadir tecidos adjacentes ou de sofrer metástase para tecidos distantes, trata-se de células inicialmente normais que adquirem mudanças moleculares tornando-se cancerosas.⁶⁹

Desde o final dos anos 50, quando as primeiras curas reais do câncer foram obtidas com as terapias de combinação, o progresso no tratamento do câncer tem sido dolorosamente lento, com poucas e notáveis exceções. Apesar das melhorias significativas no diagnóstico e de inovações no tratamento de tumores, o câncer continua a representar uma grande preocupação médica, delimitando a longevidade e a qualidade de vida humana, motivo pelo qual a busca incessante por novas alternativas de tratamento se faz necessária.⁷⁰

Dentro desse panorama está se tornando cada vez mais imprescindível a determinação, não só do poder citotóxico dos novos candidatos a drogas antitumorais, mas também a definição de seu mecanismo de ação, sobretudo no que se diz respeito a interação com alvos moleculares específicos. Sendo assim, todos os esforços que visam sobre esse aspecto são essenciais para a aceleração nas descobertas de novas constituintes eficazes contra o câncer.⁷¹

No estudo de o triterpeno 20(S)-ginsenosideo (17) do tipo damarano foi isolado das raízes de *Panax notoginseng* mostrou citotoxicidade moderada contra cinco linhagens celulares de câncer humano (câncer de mama MCF-7, câncer de cólon SW480, carcinoma hepatocelular SMMC7721, câncer de pulmão A-549 e leucemia mielóide HL-60).⁷² O triterpeno 20(S)-protopanaxadiol (18) também isolado da mesma espécie de *P. notoginseng* foi relatado com citotoxicidade mais forte em células THP-1 de leucemia e inibidor da produção de NO em células RAW264.7, considerado como uma potente droga anticâncer.⁷³⁻⁷⁴

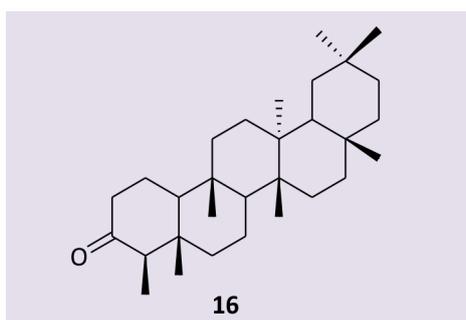


Figura 6. Estrutura química do triterpeno Friedelina

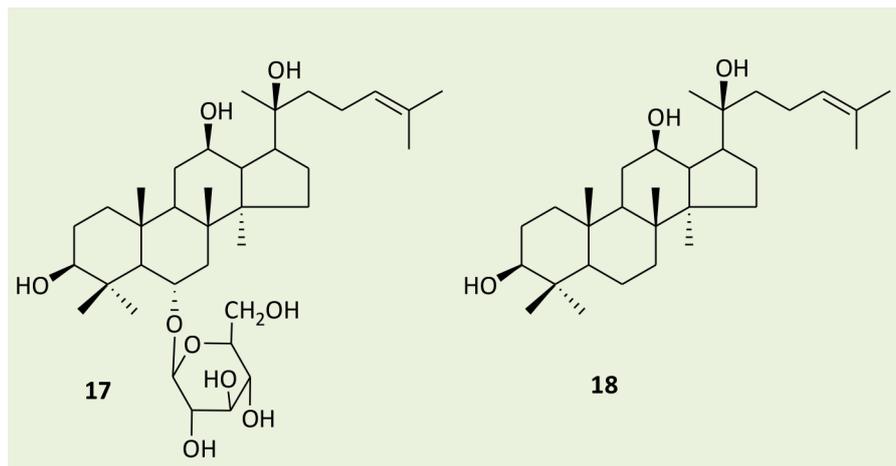


Figura 7. Estrutura química dos triterpenos 20(S)-ginsenosideo e 20(S)-protopanaxadiol

5. Considerações Finais

As bioatividades relatadas, mostraram o potencial terapêutico dos triterpenos isolados de plantas. No entanto, ainda é preciso investigar diferentes propriedades dessa classe de substância, a fim de se obter informações preliminares para o desenvolvimento de possíveis fármacos e/ou medicamentos.

Agradecimentos

A FUNCAP e CNPq pelo apoio financeiro, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Naturais da Universidade Estadual do Ceará (UECE). A Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA) e ao Governo do Estado do Ceará.

Referência Bibliográfica

- ¹ Dawè, A.; Mbiantvha, M.; Yakai, F.; Jabeen, A.; Ali, M. S.; Lateef, M.; Ngadjui, B. T. Flavonoids and triterpenes from *Combretum fragrans* with anti-inflammatory, antioxidant and antidiabetic potential. *A Journal of Biosciences Zeitschrift für Naturforschung* **2018**, *73*, 165. [CrossRef]
- ² Yu, Y.; Shen, M.; Song, Q.; Xie, J. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. *Carbohydrate Polymers* **2018**, *183*, 91. [CrossRef] [PubMed]

- ³ López Carreras, N.; Miguel, M.; Aleixandre, A. Propiedades beneficiosas de los terpenos iridoides sobre la salud Beneficial health properties of iridoids terpenes. *Nutrición Clínica Dietética Hospitalaria* **2012**, *32*, 81. [Link]

- ⁴ Thimmappa, R.; Geisler, K.; Louveau, T.; Maille, P.; Osbourn, A. Triterpene Biosynthesis in Plants. *Annual Review of Plant Biology* **2014**, *65*, 225. [Link]

- ⁵ Teng, Hui.; Yuan, B.; Gothai, S.; Arulselvan, P.; Song, X.; Chen, L. Dietary triterpenes in the treatment of type 2 diabetes: To date. *Trends in Food Science & Technology* **2018**, *72*, 34. [CrossRef]

- ⁶ Qing, X.; Zhao, H.; Tang, Q.; MingMo, C.; Huang, P.; Cheng, P.; Yanh, P.; Yang, X. Y.; Liu, X. B.; Zheng, Y. J.; Zeng, J. G. Systematic identification of flavonols, flavonol glycosides, triterpene and siraitic acid glycosides from *Siraitia grosvenorii* using high-performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry combined with a screening strategy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2017**, *138*, 240. [CrossRef] [PubMed]

- ⁷ Hill, R. A.; Connolly, J. D. Triterpenoids. *Natural Product Reports* **2011**, *27*, 1087. [CrossRef]

- ⁸ Maldini, M.; Sosa, S.; Montoro, P.; Giangaspero, A.; Balick, M. J.; Pizza, C.; Della, L. R. Screening of the topical anti-inflammatory activity of the bark of *Acacia cornigera* Willdenow, *Byrsonima crassifolia* Kunth, *Sweetia panamensis* Yakovlev and the leaves of *Sphagneticola trilobata* Hitchcock. *Journal of Ethnopharmacology* **2009**, *122*, 430. [CrossRef] [PubMed]

- ⁹ Arawwawala, M.; Thabrew, I.; Arambewela, L.; Handunnetti, S. Anti-inflammatory activity of *Trichosanthes cucumerina* Linn. in rats. *Journal of Ethnopharmacology* **2010**, *131*, 538. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁰ Organização Mundial de Saúde. Obesity and overweight. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 01 março 2019.
- ¹¹ Yun, J.W. Possible anti-obesity therapeutics from nature – a review. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 1625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹² Melo, I. R. S.; Teixeira, A. M. R.; Sena Junior, D. M.; Santos, H. S.; Albuquerque, M. R. J. R.; Bandeira, P. N.; Rodrigues, A. S.; Braz-Filho, R.; Gusmão, G. O. M.; Silva, J. H.; Faria, J. L. B.; Bento, R. R. F. FT-Raman and FTIR-ATR spectroscopies and DFT calculations of triterpene acetyl aleuritolic acid. *Journal of Molecular Structure* **2014**, *1058*, 221. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Mcmurry, J.; *Química Orgânica*, 7a ed., Cengage Learning: São Paulo, 2011.
- ¹⁴ Bartwal, A.; Mall, K.; Lohani, P.; Guru, S. K.; Arora, S. Role of Secondary Metabolites and Brassinosteroids in Plant Defense Against Environmental Stresses. *Journal of Plant Growth Regulation* **2013**, *32*, 216. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Krivoruchko, A.; Nielsen, J. Production of natural products through metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae*. *Current Opinion in Biotechnology* **2015**, *35*, 7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁶ Ghosh S. Biosynthesis of Structurally Diverse Triterpenes in Plants: The Role of Oxidosqualene Cyclases. *Printed in India* **2016**, *82*, 1189. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ Silva, F. C.; Duarte, L. P.; Vieira Filho, S. A. Celastráceas: Fontes de Triterpenos Pentacíclicos com Potencial Atividade Biológica. *Revista Virtual de Química* **2014**, *6*, 1205. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ Thimmappa, R.; Geisler, K.; Louveau, T.; Maille, P.; Osbourn, A. Triterpene Biosynthesis in Plants. *Annual Review of Plant Biology* **2014**, *65*, 225. [[Link](#)]
- ¹⁹ Jesus, J. A.; Lago, J. H. G.; Laurenti, M. D.; Yamamoto, E. S.; Passero, L. F. D. Antimicrobial Activity of Oleanolic and Ursolic Acids: An Update. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2015**, *14*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Teng, H.; Chen, L. α -Glucosidase and α -amylase inhibitors from seed oil: A review of liposoluble substance to treat diabetes. *Journal Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **2017**, *57*, 3438. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Shanmugam, M.K.; Nguyen, A.H.; Kumar, A.P.; Tan, B.K.; Sethi, G. Targeted inhibition of tumor proliferation, survival, and metastasis by pentacyclic triterpenoid: Potential role in prevention and therapy of câncer. *Cancer Letters* **2012**, *320*, 158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Oldfield, E.; Lin, F.Y. Terpene biosynthesis: modularity rules. *Angewandte. Chemie* **2012**, *51*, 1124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Sheng, H.; Sun, H. Synthesis, biology and clinical significance of pentacyclic triterpenes: A multi-target approach to prevention and treatment of metabolic and vascular diseases. *Royal Society of Chemistry* **2011**, *28*, 543. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Freissmuth, M.; Offermanns, S.; Bohm, S.; Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. *Pharmakologie & Toxikologie* **2012**, *3*, 8. [[Link](#)]
- ²⁵ Pompermaier, I.; Marzocco, S.; Adesso, S.; Monizi, M.; Schwaiger, S.; Neinhuis, C.; Stuppner, H.; Lautenschlage, T. Medicinal plants of northern Angola and their anti-inflammatory properties. *Journal of Ethnopharmacology*. *Journal of Ethnopharmacology* **2018**, *216*, 26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Pan, S. Y.; Zhou, S. F.; Gao, S. H.; Yu, Z. L.; Zhang, S. F.; Tang, M. K.; Sun, J. N.; Ma, D. L.; Han, Y. F.; Fong, W. F.; Ko, K. M.; New Perspectives on How to Discover Drugs from Herbal Medicines: CAM's Outstanding Contribution to Modern Therapeutics. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine* **2013**, 627. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Azab, A.; Nassar, A.; Azab, A. N. Anti-Inflammatory Activity of Natural Products. *Molecules* **2016**, *21*, 1321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Lacouth-Silva, F.; Xavier, C. V.; da Setúbal, S.; Pontes, A. S.; Nery, N. M.; de Castro, O. B.; Fernandes, C. F.; Honda, F. R.; Zanchi, F.B.; Calderon, L. A.; Stábeli, R. G.; Soares, A. M.; Silva-Jardim, I.; Facundo, V. A.; Zuliani, J. P.; The effect of 3 β , 6 β , 16 β -trihydroxylup-20(29)-ene lupane compound isolated from *Combretum leprosum* Mart. on peripheral blood mononuclear cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine* **2015**, *15*, 420. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ Horinouchi, C. D. S.; Mendes, D. A. G. B.; Nolte, S.; Brito, P. S.; Soley, B. S.; Favero, G. M.; Facundo, V. A.; Santos, A. R. S.; Cabrini, D. A.; Otuki, M. F. Anti-proliferative and anti-inflammatory effects of 3 β ,6 β ,16 β -Trihydroxylup-20(29)-ene on cutaneous inflammation. *Journal of Ethnopharmacology* **2017**, *195*, 298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ³⁰ Longhi-balbinot, D. T.; Lanznaster, D.; Baggio, C. H.; Silva, M. D.; Cabrera, C. H.; Facundo, V. A.; Santos, A. R. S. Anti-inflammatory effect of triterpene 3 β , 6 β , 16 β - trihydroxylup-20(29)-ene obtained from *Combretum leprosum* Mart & Eich in mice. *Journal of Ethnopharmacology* **2012**, *142*, 59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³¹ Silva, M. D.; Guginski, G.; Werner, M. F. P.; Baggio, C. H.; Marcon, R.; A. R. S. Santos. Involvement of Interleukin-10 in the Anti-Inflammatory Effect of Sanyinjiao (SP6) Acupuncture in a Mouse Model of Peritonitis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2010**, *2011*, 9. [[CrossRef](#)]
- ³² Mbiantcha, M.; Almas, J.; Dawe, A.; Faheem, A.; Sidra, Z. Analgesic, anti-inflammatory and anticancer activities of Combretin A and Combretin B isolated from *Combretum fragrans* F. HOFFM (Combretaceae) leaves. *Inflammopharmacology* **2018**, *26*, 1429. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Carvalho, K.M.; De Melo, T. S.; Quinderé, A.I.; De Oliveira, F.T.; Viana, A. F.; Nunes, P. I.; Quetz, J. D.; Viana, D. A.; Da Silva, A. A.; Havt, A.; Fonseca, S. G.; Chaves, M. H.; Rao, V. S.; Santos, F. A. Amyrins from *Protium heptaphyllum* reduce high-fat diet-induced obesity in mice via modulation of enzymatic, hormonal and inflammatory responses. *Planta Medica* **2017**, *83*, 285. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁴ Jo, J.; Gavrilova, O.; Pack, S.; Jou, W.; Mullen, S.; Sumner, A.E.; Cushman, S.W.; Periwai, V. Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. *PLoS Computational Biology* **2009**. [[CrossRef](#)]
- ³⁵ Organização mundial da Saúde; *Vigitel Brasil* 1a ed., 2016, [[Link](#)]
- ³⁶ Sabbu, S.; Srivastava, A.; Yadav, P.; Varshney, S.; Choudhary, R.; Balaramnavar, V. M.; Tadigoppula, N. Aegeline inspired synthesis of novel amino alcohol and thiazolidinedione hybrids with antiadipogenic activity in 3T3-L1 cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *143*, 780. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁷ Wang, S.; Zhai, C.; Liu, Q.; Wang, X.; Ren, Z.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Wu, Q.; Sun, S.; Li, S.; Qiao, Y. Cycloastragenol, a triterpene aglycone derived from *Radix astragali*, suppresses the accumulation of cytoplasmic lipid droplet in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2014**, *450*, 306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ Santos, F.A.; Frota, J.T.; Arruda, B.R.; Melo, T.S.; Silva, A.A.; Brito, G.A.; Chaves, M.H.; Rao, V.S. Antihyperglycemic and hypolipidemic effects of α , β -amyrin, a triterpenoid mixture from *Protium heptaphyllum* in mice. *Lipids in Health and Disease* **2012**, *11*, 98. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Pérez-Jiménez, A.; Rufino-Palomares, E. E.; Gallego, N. F.; Ortuñocostela, M. C.; Reytez-Zurita, F. J.; Peragón, J.; García-Salguero, I.; Mokhtari, K.; Medina, P. P.; Lupiáñez, J. A. Target molecules in 3T3-L1 adipocytes differentiation are regulated by maslinic acid, a natural triterpene from *Olea europaea*. *Phytomedicine* **2016**, *23*, 1301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Mosa, R. A.; Naidoo, J. J.; Nkomo, F. S.; Mazibuko, S. E.; Muller, C. J.; Opoku, A. R. In vitro antihyperlipidemic potential of triterpenes from stem bark of *Protorhus longifolia*. *Planta Medica* **2014**, *80*, 1685. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Lee, I.; Seo, J.; Kim, J.; Kim, H.; Youn, U.; Lee, J.; Jung, H.; Na, M.; Hattori, M.; Min, B.; Bae, K. Lanostane Triterpenes from the Fruiting Bodies of *Ganoderma lucidum* and Their Inhibitory Effects on Adipocyte Differentiation in 3T3-L1 Cells. *Journal of Natural Products* **2010**, *73*, 172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Li, Z.; Ji, G. E. Ginseng and obesity. *Journal of Ginseng Research* **2018**, *42*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Kim, S. N.; Lee, J. H.; Shin, H.; Son, S. H.; Kim, Y. S. Effects of in vitro-digested ginsenosides on lipid accumulation in 3T3-L1 adipocytes. *Planta Medica* **2009**, *75*, 596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Ashok, P. K.; Upadhyaya, K. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activities of aerial parts of *Artemisia vulgaris* L. in experimental animal models. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, **2013**, *3*, 101. [[Link](#)]
- ⁴⁵ Karimi, H.; Monajemi, R.; Amjad, L. Analgesic and anti-inflammatory effects of *artemisia deserti* krasch (Extract in rats). *International Journal of Basic Sciences & Applied Research* **2014**, *3*, 1. [[Link](#)]
- ⁴⁶ Grace, P. M.; Hutchinson, M. R.; Maier, S. F.; Watkins, L. R. Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nature Reviews Immunology*, **2014**, *14*, 217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁷ Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J.; Henderson, G.; *Farmacologia*, 7a ed, Elsevier: Rio de Janeiro, 2012.
- ⁴⁸ Barrot, M. Test and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience* **2012**, *211*, 39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁹ Silva, J. C.; Saraiva, S. R. G. L.; Júnior, R. G. O.; Almeida, J. R. G. S. Modelos experimentais para avaliação da atividade antinociceptiva de produtos naturais: uma revisão. *Brazilian Journal of Pharmacy* **2013**, *94*, 18. [[Link](#)]

- ⁵⁰ Park, S. H.; Sim, Y. B.; Kang, Y. J.; Kim, S. S.; Kim, C. H.; Kim, S. J.; Suh, H. W. Mechanisms involved in the antinociceptive effects of orally administered oleanolic acid in the mouse. *Archives of Pharmacal Research* **2013**, *36*, 905. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵¹ Soares, I. C. R.; Santos, S. A. A. R.; Coelho, R. F.; Alves, Y. A.; Vieira-Neto, A. E.; Tavares, K. C. S.; Magalhães, F. E. A.; Campos, A. R. Oleanolic acid promotes orofacial antinociception in adult zebrafish (*Danio rerio*) through TRPV1 receptors. *Chemico-Biological Interactions* **2019**, *299*, 37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Lisiak, N.; Paszel-Jaworska, A.; Bednarczyk-Cwynar, B.; Zaprutko, L.; Kaczmarek, M.; Rybczynska, M. Methyl 3-hydroxyimino-11-oxoolean-12-en-28-oate (HIMOXOL), a synthetic oleanolic acid derivative, induces both apoptosis and autophagy in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Chemico-Biological Interactions* **2014**, *208*, 47. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ Bednarczyk-Cwynar, B.; Zaprutko, L.; Marciniak, J.; Lewandowski, G.; Szulc, M.; Kaminska, E. The analgesic and anti-inflammatory effect of new oleanolic acid acyloxyimino derivative. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2012**, *47*, 549. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
- ⁵⁴ Kaminsky, D.; Bednarczyk-Cwynar, B.; Vasylenko, O.; Kazakova, O.; Zimenkovsky, B.; Zaprutko, L.; Synthesis of new potential anticancer agents based on 4 azolidinone and oleanane scaffolds. *Medicinal Chemistry Research* **2012**, *21*, 3568. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁵ Longhi-Balbinot, D. T.; Pietrovski, E. F.; Gadotti, V. M.; Martins, D. F.; Facundo, V. A.; Santos, A. R. Spinal antinociception evoked by the triterpene 3 β , 6 β , 16 β -trihydroxylup-20(29)-ene in mice: evidence for the involvement of the glutamatergic system via NMDA and metabotropic glutamate receptors. *European Journal of Pharmacology* **2009**, *623*, 30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Askari, G. A. Kahouadji, A.; Khedid, K.; Mousaddak, M.; Ouaffak, L.; Charof, R.; Mennane, Z. Evaluation of Antimicrobial Activity of Aqueous and Ethanolic Extracts of Leaves of *Vitis vinifera* Collected from Different Regions in Morocco. *American-Eurasian Journal of Agricultural & Environmental Sciences* **2012**, *12*, 85. [[Link](#)]
- ⁵⁷ Abee, T.; Kovács, Á. T.; Kuipers, O. P.; Veen, S. V. Biofilm formation and dispersal in Gram-positive bacteria. *Current Opinion in Biotechnology* **2010**, *22*, 172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁸ Flemming, H.; J. Wingender, J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology* **2010**, *8*, 623. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Alhede, M.; Bjarnsholt, T.; Jensen, P. O.; Phipps, R. K.; Moser, C.; Christophersen, L.; Christensen, L. D.; Gennip, M. V.; Parsek, M.; Hoiby, N.; Rasmussen, T. B.; Givskov, M. *Pseudomonas aeruginosa* recognizes and responds aggressively to the presence of polymorphonuclear leukocytes. *Microbiology* **2009**, *155*, 3500. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁰ González-Bello, C. Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2017**, *27*, 4221. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶¹ Franci, G.; Falanga, A.; Galdiero, S.; Palomba, I.; Rai, M.; Morelli, M.; Galdiero, M. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. *Molecules* **2015**, *20*, 8856. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶² Mann, A.; Ibrahim, K.; Oyewale, A. O.; Amupitan, J. O.; Fatope, M. O.; Okogun, J. I. Antimycobacterial Friedelane-terpenoid from the Root Bark of *Terminalia Avicennioides*. *American Journal of Chemistry* **2011**, *1*, 52. [[CrossRef](#)]
- ⁶³ Salih, E. Y. A.; Julkunen-Tiitto, R.; Lampi, A. M.; Kanninen, M.; Luukkanen, O.; Sipi, M.; Lehtonen, M.; Vuorela, H.; Fyhrquist, P. *Terminalia laxiflora* and *Terminalia brownii* contain a broad spectrum of antimycobacterial compounds including ellagitannins, ellagic acid derivatives, triterpenes, fatty acids and fatty alcohols. *Journal of Ethnopharmacology* **2018**, *227*, 82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁴ Wang, S-G.; You, S. L. Hydrogenative Dearomatization of Pyridine and an Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Alkylation Sequence[†]. *Angewandte Zeitschriften* **2014**, *126*, 2226. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁵ Opiyo, S.A.; Manguro, L.O.A.; Owuor, P.O.; Ochieng, C.O.; Ateka, E.M.; Lemmen, P. Antimicrobial compounds from *Terminalia brownii* against sweet Potato Pathogens. *Natural Products Journal* **2011**, *1*, 116. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁶ Li, H.; Webster, D.; Johnson, J.A.; Gray, C.A. Anti-mycobacterial triterpenes from the Canadian medicinal plant *Alnus incana*. *Journal of Ethnopharmacology* **2015**, *165*, 148. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Evaristo, F. F. V.; Vasconcelos, M. A. Arruda, F. V. S.; Pereira, A. L.; Andrade, A. L.; Alencar, D. B.; Nascimento, M. F.; Sampaio, A. L.; Saker-Sampaio, S.; Bandeira, P. N.; Santos, H. S.; Teixeira, E. H. Antibacterial effect on mature biofilms of oral streptococci and antioxidant activity of 3 β ,6 β ,16 β -trihydroxylup-20(29)-ene from *Combretum leprosum*. *Medicinal Chemistry Research* **2017**, *26*, 3296. [[CrossRef](#)]

- ⁶⁸ Evaristo, F. F.; Evaristo, F. F. V.; Albuquerque, M. R. J. R.; Santos, H. S.; Bandeira, P. N.; Ávila, F. N.; Silva, B. R. S.; Vasconcelos, A. A.; Rabelo, E. M.; Nascimento-Neto, L. G.; Arruda, F. V. S.; Vasconcelos, M. A.; Carneiro, V. A.; Cavada, B. S.; Teixeira, E. H. Antimicrobial Effect of the Triterpene 3 β ,6 β ,16 β -Trihydroxylup 20(29)-ene on Planktonic Cells and Biofilms from Gram Positive and Gram Negative Bacteria. *BioMed Research International* **2014**, *7*, 58. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁹ Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. **2011**, *144*, 646. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Cantley, L. C.; Baselga, J. The Era of Cancer Discovery. *Cancer Discovery* **2011**, *1*, 1. [[CrossRef](#)]
- ⁷¹ Yasui, W. Future Perspectives of Gastric Cancer Treatment - From Bench to Bedside. *Pathobiology* **2011**, *78*, 293. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷² Shang, J-H.; Sun, W-J.; Zhu, H-T.; Wang, D.; Yang, C-R.; Zhang, Y-J. New hydroperoxylated and 20,24-epoxylated dammarane triterpenes from the rot roots of *Panax notoginseng*. *Journal of Ginseng Research* **2019**, *423*, 1. [[CrossRef](#)]
- ⁷³ Ahn, S.; Siddiqi, M.H.; Noh, H.Y.; Kim, Y.J.; Kim, Y.J.; Jin, C.G.; Yang, D.C. Anti-inflammatory activity of ginsenosides in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Science Bulletin* **2015**, *60*, 773. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁴ J. Xie. Anti-inflammatory and analgesic effects and the mechanism of actions of ginsenoside Rg1. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy* **2013**, *33*, 1592.