



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS - UFAL
CAMPUS DE ENGENHARIAS E CIÊNCIAS AGRÁRIAS - CECA
CURSO DE GRADUAÇÃO DE AGRONOMIA

IRVIN LUCENA MELO

**Endófitos do Boldo (*Plectranthus barbatus* Andr.) e Suas Propriedades
Terapêuticas**

Rio Largo - AL
2023

IRVIN LUCENA MELO

**Endófitos do Boldo (*Plectranthus barbatus* Andr.) e Suas Propriedades
Terapêuticas**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Campus de Engenharias e Ciências Agrárias da
Universidade Federal de Alagoas como parte dos
requisitos para obtenção do título de bacharel em
Agronomia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Tania Marta Carvalho dos
Santos

**Rio Largo - AL
2023**

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Campus de Engenharias e Ciências Agrárias
Bibliotecário Responsável: Erisson Rodrigues de Santana - CRB4 - 1512

M528e Melo, Irvin Lucena.

Endófitos do boldo (*Plectranthus barbatus* Andr.) e suas propriedades terapêuticas. / Irvin Lucena Melo. – 2024.

30f.: il.

Orientador(a): Tania Marta Carvalho dos Santos.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Agronomia) – Graduação em Agronomia, Campus de Engenharias e Ciências Agrárias, Universidade Federal de Alagoas. Rio Largo, 2024.

Inclui bibliografia

1. Fungos endofíticos. 2. *Plectranthus barbatus*. 3. Metabólitos secundários.

I. Título.

CDU: 632.9

FOLHA DE APROVAÇÃO

IRVIN LUCENA MELO

Endófitos do Boldo (*Plectranthus barbatus* Andr.) e Suas Propriedades Terapêuticas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Campus de Engenharias e Ciências Agrárias da
Universidade Federal de Alagoas como parte dos
requisitos para obtenção do título de bacharel em
Agricultura.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Tania Marta Carvalho dos
Santos.

Data da aprovação: 22/ 03/ 2024.

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
TANIA MARTA CARVALHO DOS SANTOS
Data: 10/04/2024 07:47:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Tania Marta Carvalho dos Santos, CECA/UFAL - Orientadora



Documento assinado digitalmente
YAMINA COENTRO MONTALDO
Data: 05/04/2024 16:20:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Yamina Coentro Montaldo, CECA/UFAL – Examinadora Interna



Documento assinado digitalmente
CRÍSEA CRISTINA NASCIMENTO DE CRISTO
Data: 09/04/2024 22:53:32-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Crísea Cristina do Nascimento de Cristo, IFAL - Examinadora Externa

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao nosso bom Deus, por tornar tudo isso possível.

Agradeço a meus pais, Sivonaldo e M^a Irinéa, que sempre me incentivaram a estudar, e buscar um futuro melhor.

Ao meu irmão, Marvin pela grande parceria nos momentos em que não podia contar com mais ninguém.

Aos meus amigos, Rafael, Tamires e Alexia, que de várias formas contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, incentivando, revisando, reformulando, e principalmente me apoiando.

Agradeço aos meus amigos da faculdade, que me ajudaram na realização dos experimentos de laboratório, na época que o trabalho ainda era uma pesquisa científica de autoria própria.

Agradeço especialmente à minha namorada, Ariele, por tudo que ela fez e contribuiu para a elaboração deste trabalho, ajudando nas pesquisas, elaboração, e principalmente, pela motivação, pois sem ela este trabalho não seria possível.

Não menos importante, agradeço à minha Digníssima orientadora, Dr^a Tânia Marta, por toda paciência, apoio e orientação, que foram cruciais para a produção deste trabalho.

“Você não é derrotado quando perde, mas sim quando você desiste.”

Vegeta, o Príncipe dos Sayajins

RESUMO

Os fungos endofíticos podem fornecer diversos benefícios às plantas, como aumento da resistência a estresses abióticos, proteção contra patógenos, aumento da absorção de nutrientes, promoção do crescimento e produção de compostos bioativos. Objetivou-se com este trabalho realizar uma revisão bibliográfica sobre a relação do fungo endofítico *Phomopsis* sp. com as propriedades terapêuticas presentes na cultura do boldo (*Plectranthus barbatus*), suas atuais aplicabilidades e potenciais utilidades. Foi realizada pesquisa bibliográfica de artigos, recorrendo a bases de dados científicos digitais como o Pubmed, Google Acadêmico, SciELO, ScienceDirect, selecionando os estudos publicados entre 2012 e 2023. É possível verificar que os fungos endofíticos se apresentam benéficos tanto na produção de fármacos, quanto de produtos agrícolas. Porém, Não foram encontrados na literatura, estudos à respeito da relação direta entre o fungo *Phomopsis* sp. com a espécie *Plectranthus barbatus*, por isso se faz necessário investigar com mais profundidade, a relação do fungo com o seu hospedeiro.

Palavras-chave: fungos endofíticos; *plectranthus barbatus*; metabólitos secundários.

ABSTRACT

Endophytic fungi can provide various benefits to plants, such as increased resistance to abiotic stresses, protection against pathogens, increased nutrient absorption, growth promotion and the production of bioactive compounds. The aim of this study was to carry out a literature review on the relationship between the endophytic fungus *Phomopsis* sp. And the therapeutic properties present in boldo (*Plectranthus barbatus*), its current applicability and potential uses. A bibliographic search of articles was carried out using digital scientific databases such as Pubmed, Google Scholar, SciELO and ScienceDirect, selecting studies published between 2012 and 2023. It can be seen that endophytic fungi are beneficial in the production of both pharmaceuticals and agricultural products. However, no studies were found in the literature on the direct relationship between the fungus *Phomopsis* sp. And the species *Plectranthus barbatus*, so it is necessary to investigate in greater depth the relationship between the endophytic fungus with its host.

Keywords: endophytic fungi; *plectranthus barbatus*; secondary metabolites.

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	7
2.METODOLOGIA	9
3.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	11
3.1 <i>Plectranthus barbatus</i>	11
3.2 Óleos Essenciais	13
3.3 Usos Etnobotânicos.....	14
3.4 Fungos Endofíticos.....	15
3.5 Fungos Endofíticos Associados à Plantas Medicinais	17
3.6 <i>Phomopsis</i> sp.....	18
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

1.INTRODUÇÃO

A relação entre os fungos e as plantas é amplamente conhecida, e pode ser benéfica para ambos os organismos. Os fungos endofíticos podem fornecer diversos benefícios às plantas, como aumento da resistência a estresses abióticos (como seca, salinidade e temperaturas extremas), proteção contra patógenos, aumento da absorção de nutrientes, promoção do crescimento vegetal e produção de compostos bioativos.

Além disso, os fungos endofíticos também podem produzir uma variedade de metabólitos secundários, como alcalóides, terpenos e fenóis, que têm potencial farmacológico e podem ser utilizados na indústria de medicamentos (PEIXOTO NETO *et al.*, 2002).

Isso é de grande importância ecologicamente, pois auxilia na redução dos riscos de extinção de plantas medicinais, o que promove a conservação das espécies, e garante a continuidade da produção dos medicamentos, possibilitando a continuação do tratamento de diversas doenças (MUSSI-DIAS *et al.*, 2012).

Comumente conhecido como uma planta medicinal, o Boldo (*Plectranthus barbatus* Andr.) é amplamente utilizado tanto na medicina popular e ayurvédica como na indústria farmacêutica, para tratar diversas doenças, desde enfermidades menos graves às mais sérias, e como fonte de substâncias bioativas, extraídas de seus óleos essenciais.

Sendo intensamente estudado devido aos seus óleos essenciais, poucos estudos podem ser encontrados na literatura relacionando o Boldo à micro-organismos endofíticos. Os poucos dados constantes na literatura brasileira que citam os endófitos desta planta, têm em comum fungo o *Phomopsis* sp. (MUSSI-DIAS *et al.*, 2012; BOMFIM *et al.*, 2014).

A pesquisa sobre os metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos tem despertado um interesse significativo na indústria farmacêutica devido às suas potenciais aplicações medicinais e farmacológicas. Estudos revelam que muitos metabólitos apresentam uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo propriedades antitumorais, antibióticas, anti-inflamatórias, antioxidantes, antivirais, antifúngicas, entre muitas outras (SPECIAN, 2015).

Dentre os gêneros de fungos endofíticos capazes de sintetizar esses metabólitos, encontramos o *Phomopsis*, que é muito encontrado em espécies

medicinais. Existem diversos trabalhos relatando sua capacidade de produzir metabólitos bioativos, a depender da planta hospedeira do qual ele é isolado (UDAYANGA, 2011).

Diante do exposto, objetivou-se realizar uma revisão bibliográfica sobre a relação do fungo endofítico *Phomopsis* sp. com as propriedades terapêuticas presentes na cultura do boldo, suas atuais aplicabilidades e potenciais utilidades.

2.METODOLOGIA

A pesquisa decorreu entre março de 2023 a novembro de 2023. A análise compreendeu duas etapas: (1) pesquisa na literatura sobre conceitos gerais de fungos endofíticos, plantas medicinais, (2) pesquisa sobre a relação dos mesmos e a interferência que um exerce na fisiologia do outro, principalmente na produção de metabólitos secundários.

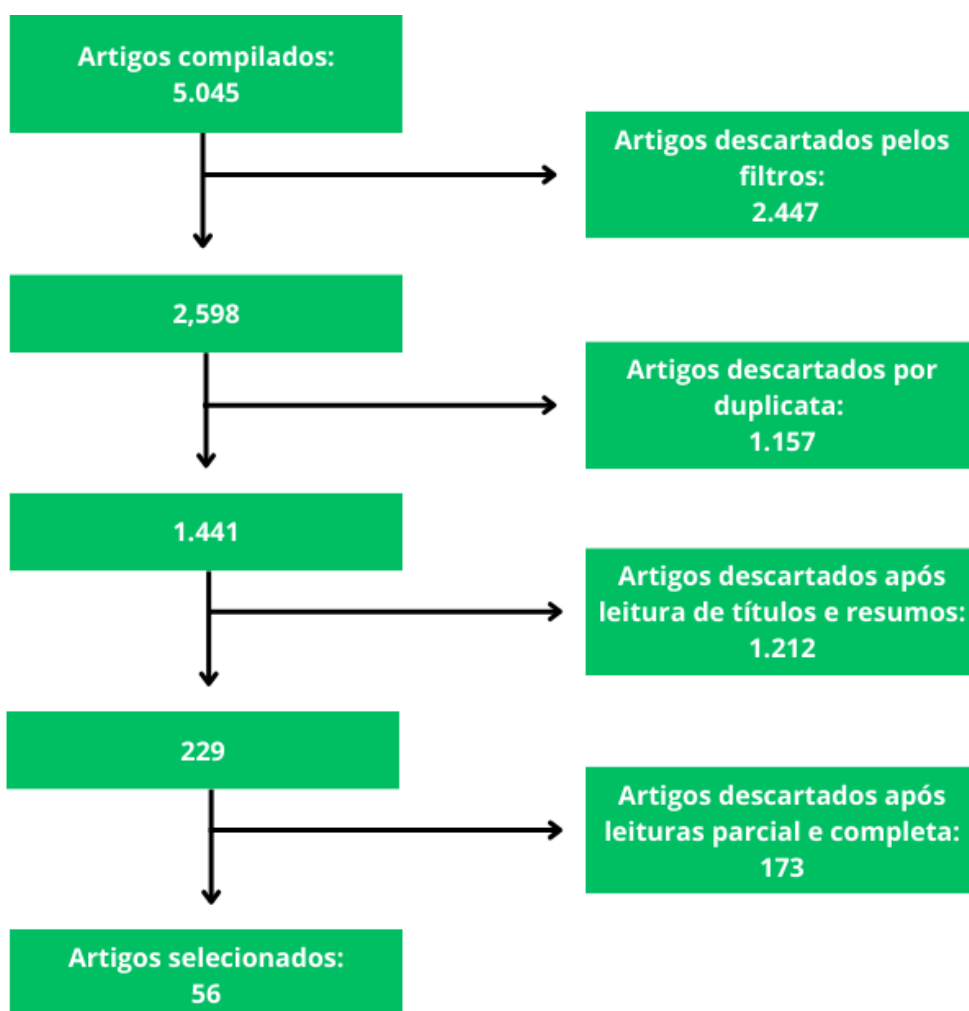
Foi realizada a pesquisa bibliográfica de artigos, recorrendo a bases de dados científicos digitais como o Pubmed, Google Acadêmico, SciELO, ScienceDirect. Foram selecionados artigos publicados entre 2012 e 2023. Também foi realizada uma busca recursiva, usando as bibliografias de artigos obtidos. Referências de anos anteriores foram citadas devido a sua relevância para o trabalho.

Uma Busca eletrônica foi realizada usando as seguintes palavras-chave pertinentes ao tema, em combinações variadas:

- *Plectranthus Barbatus Andrews*
- Plantas Medicinais
- Fungos Endofíticos
- Metabólitos Secundários
- *Phomopsis sp.*

Os artigos de texto completo publicados foram compilados e combinados aos resultados da pesquisa e as duplicatas foram removidas. Inicialmente foi realizada a seleção dos títulos e dos resumos, sendo escolhidos os mais relevantes e atuais. As informações de cada fonte selecionada, foram compiladas considerando os tópicos mais importantes. Posteriormente, foram obtidos os textos integrais daqueles que cumpriram os critérios de elegibilidade.

figura 1: etapas de seleção dos artigos utilizados na pesquisa.



Fonte: Autor (2024)

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 *Boldo*

Essa espécie, oriunda da África, é comumente cultivada no território brasileiro, e por se tratar de uma planta medicinal, nos levantamentos etnobotânicos, a mesma é vastamente utilizada, em especial na medicina popular de forma medicamentosa fitoterápica, devido suas características analgésica e anti-dispéptica (CARRICONDE *et al*, 1996 *apud* COSTA E NASCIMENTO, 2003).

É categorizada como um arbusto ereto, podendo atingir de 3 a 4 metros, com caule sub-lenhoso, e de seção transversal quadrangular. apresenta tricomas tanto no caule como nas folhas. Tem coloração amarela-acinzentada no caule, verde-pardacenta e verde clara nas faces abaxial e adaxial das folhas, respectivamente. As folhas são pecioladas, dispostas de modo decussado, com lâmina oval ou oblonga, margens crenadas ou denteadas. Sua inflorescência é como racemos terminais, chegando a 30 cm de comprimento, com flores dispostas em verticilastros, de coloração azul a violácea, sendo bilabiadas e com a pétala inferior naviculada (CORDEIRO, 2020).

Figura 2 - Exsicata da espécie *Plectranthus Barbatus* Andr. (GUASTI, 2020).



Fonte: Cordeiro, 2020.

Fernandes, Lopes e Almeida (2021), ao realizar a caracterização morfológica do Boldo, obtiveram as seguintes características: “Subarbustos de 0,5 a 1,5 metros de altura, eretos; ramos jovens subcilíndricos, tricomas curto-vilosos e longo-seríceos, tricomas glandulares sésseis, cabeça secretora verde-amarelada.

Estípulas ausentes. Folhas opostas, simples, pecíolo de 1,4 a 3 centímetros de comprimento, canaliculado, lâmina de 7,5 a 13,5 centímetros de comprimento por 4 a 7 centímetros de largura, ovada a elíptica, base atenuada, ápice obtuso, face adaxial com tricomas longos e seríceos, face abaxial vilosa, tricomas glandulares densos, cabeça secretora verde-amarelada, margem crenada a denteada. Unidades de inflorescência em cimeiras, laxas, com flores em antese, reunidas em verticilastros, 18 a 25 centímetros de comprimento, brácteas de 1,2 a 1,5 centímetros de comprimento por 0,7 a 1 centímetro de largura, ovadas, seríceas. Flores pediceladas, pedicelo de 3 a 5 milímetros de comprimento, tricomas glandulares estipitados presentes, cabeça secretora diminuta e translúcida, zigomorfas, vistosas, pentâmeras; cálice de 4,8 a 7 milímetros de comprimento, gamossépalo, tricomas velutinos no ápice, tubo de 1,8 a 2 milímetros de comprimento, lobo superior de 4 a 5 milímetros de comprimento, ovado, lobos laterais e inferiores de 3 a 3,5 milímetros de comprimento, lanceolados a estreitamente triangulares; corola de 2,4 a 2,7 centímetros de comprimento, bilabiada, gamopétala, azul, tricomas glandulares presentes, tubo de 1 a 1,1 centímetros de comprimento, fortemente geniculado, 4 lobos superiores de 9 a 13 milímetros de comprimento, 1 lobo inferior de 20 a 23 milímetros de comprimento, cimbiforme; androceu gamostêmone, didínamo, filetes de 4 a 7 milímetros de comprimento, curvos, inclusos, anteras de 1 milímetro de comprimento, rimosas; ovário súpero, de 1 a 1,5 milímetros de comprimento, glabro, estilete de 3 a 3,4 centímetros de comprimento, estigma curtamente bifido. Fruto esquizocarpo, de 1,4 a 1,8 por 1,7 a 2 milímetros, transversalmente oblongo, mericarpos de 0,9 a 1 por 0,5 a 0,6 milímetros, elipsóides”.

3.2 Óleos Essenciais

A composição química dos óleos essenciais do Boldo varia de acordo com a localização e a data de colheita, e contém principalmente mono e sesquiterpenos (ALASBAHI e MELZIG, 2010). Os principais constituintes do óleo essencial destilado das folhas de Boldo cultivadas no Brasil eram α -pineno, eremofileno, mirceno, humulenona, β -cariofileno, β -o-cimeno, limoneno, nerolidol e farnesol (KERNTOPF *et al.*, 2002). Além disso, foi reportado pela primeira vez, no óleo essencial das folhas de *Boldo*, a presença do diterpeno manool.

No óleo essencial de folhas de Boldo cultivadas em Ruanda, ao todo, 91 componentes foram detectados. Os principais componentes foram aromadendreno, borneol, acetato de α -fenchila, α -copeno, γ -2-cadineno, óxido de cariofileno, T-cadinol, hidrato de calameneno e hidroxicalameneno (ALMEIDA e LEMONICA, 2000).

A destilação a vapor das raízes de Boldo cultivadas na Índia e no Brasil proporcionou um óleo essencial, cujos principais constituintes foram β -o-cimeno, acetato de bornila, 3-decanona, α -santaleno, α -pineno, β -pineno, β -cariofileno, canfeno, sabineno, β -ionona, (*E,E*)-farnesol, α -cis-bergamteno, e γ -curcumeno (KERNTOPF *et al.*, 2002).

Foi relatado, ainda, a presença do diterpeno abietatrieno (0,7%) (dehidroabietano), pela primeira vez no óleo essencial extraído das raízes de Boldo cultivadas no Brasil. No óleo essencial extraído do caule, os principais constituintes encontrados são β -felandreno, α -pineno, α -copeno, sabineno, óxido de cariofileno, limoneno, β -cariofileno e α -humuleno (KERNTOPF *et al.*, 2002).

3.3 Usos Etnobotânicos

Além dos óleos essenciais, existem também os usos etnobotânicos. O Boldo tem sido usado há séculos na medicina tradicional hindu e ayurvédica, bem como na medicina popular do Brasil, África tropical e China para o tratamento de várias doenças. Além disso, o Boldo é usado para aliviar a febre na África Oriental e na Índia, como tônico infantil e também como emético utilizado pelos Samburu do Quênia para fortalecer (LUKHOBÁ *et al.*, 2006).

Em Uganda, a planta é usada para tratar doenças espirituais (TABUTI, 2003). Na África, a planta é aplicada na medicina etnoveterinária, por exemplo, no Quênia, é usada para tratar a febre da costa em bovinos. É usado contra picadas de cobra na Índia, Gabão e Quênia, e como inseticida para proteger os estoques de grãos (LUKHOBÁ *et al.*, 2006).

Para distúrbios do sistema digestivo, é utilizada na Índia para tratar cólica abdominal (DUBEY *et al.*, 1981), no Quênia para dor de estômago e como purgante, e no Sul de Uganda para náusea, (LUKHOBÁ *et al.*, 2006 e MATU, 2003). No Brasil, substitui o boldo (*Peumus Boldus*) para tratar distúrbios gástricos, como a

gastrite, espasmos intestinais e distúrbios hepáticos (LUKHOBA *et al.*, 2006; SCHULTZ *et al.*, 2007; KELECOM *et al.*, 1983; CÂMARA *et al.*, 2003).

Para o sistema nervoso, ela é usada na Ásia para combater insônia, convulsão, e contra tontura e agitação (LUKHOBA *et al.*, 2006; DUBEY *et al.*, 1981; YANG *et al.*, 2006). Na Tanzânia é usada para problemas psiquiátricos (LUKHOBA *et al.*, 2006). Na África Oriental, é utilizada na pele, para feridas e micoses, para reduzir inchaço em hematomas e no banho de bebês com sarampo (LUKHOBA *et al.*, 2006; MATU *et al.*, 2003). É usada para tratar problemas respiratórios como asma, bronquite, resfriado, tosse e pneumonia (LUKHOBA *et al.*, 2006; JIN *et al.*, 1998; YANG *et al.*, 2006; MUHAYIMANA *et al.*, 1998).

No sistema musculoesquelético, é usada para inflamação, dor abdominal e espasmódica, e micção dolorosa (LUKHOBA *et al.*, 2006; DUBEY *et al.*, 1981). Dor muscular generalizada, torcicolo, dor nas costas, luxação óssea e reumatismo (LUKHOBA *et al.*, 2006). Na medicina ayurvédica, é utilizada para hipotireoidismo (DING *et al.*, 2005). Como emenagogo, abortivo oral, e até como afrodisíaco (LUKHOBA *et al.*, 2006; ALMEIDA *et al.*, 2000).

No sistema cardiovascular, ajuda no tratamento de angina, hemorragia e hipertensão (LUKHOBA *et al.*, 2006; DUBEY *et al.*, 1981). No sistema sensorial, é usada para conjuntivite, e dor de ouvido. Também costuma ser usada para tratar infecções gastrointestinais, de garganta e boca, amigdalite, infecções geniturinárias, e infecções de olho e ouvido (LUKHOBA *et al.*, 2006). Em Ruanda, Quênia, Guiana Francesa e Brasil, é usada no tratamento da Malária e do sarampo no Quênia (LUKHOBA *et al.*, 2006; MUHAYIMANA *et al.*, 1998; VIGNERON *et al.*, 2005; MATU *et al.*, 2003).

3.4 Fungos Endofíticos

Fungos endofíticos são um grupo de fungos que vivem no interior das plantas, estabelecendo uma relação simbiótica com elas. Eles podem ser encontrados em todos os tipos de plantas, desde árvores e arbustos até flores e gramíneas. Esses fungos colonizam principalmente os espaços intercelulares das plantas, como os espaços entre as células do caule, folhas e raízes, sem causar danos aparentes ao hospedeiro (PEIXOTO NETO *et al.*, 2002).

“Endófito” é qualquer organismo capaz de crescer dentro de tecidos vegetais (BOGAS, 2023). Os fungos endofíticos são uma rica fonte de compostos bioativos, como agentes antimicrobianos, hormônios e enzimas hidrolíticas importantes para a sobrevivência e manutenção do endófito nas plantas, para a saúde da planta hospedeira e tolerância a ambientes estressantes (EID *et al.*, 2019).

Os compostos bioativos produzidos pelos microrganismos endofíticos podem também possuir níveis de toxicidade, como por exemplo, a produção de alcalóides, que auxiliam na proteção de plantas, como as gramíneas forrageiras, de animais herbívoros (AZEVEDO, 1999).

Porém, os benefícios dessa simbiose entre planta e endófito superam em muito as desvantagens, o que aumenta o interesse nesses microrganismos como uma ferramenta inestimável na agricultura moderna (PEIXOTO NETO *et al.*, 2002).

Um bom exemplo disso é a interação simbiótica constatada por Mastan *et al.* (2019), onde foram isolados fungos da raiz e parte aérea da espécie *Coleus Forskohlii*, um sinônimo taxonômico do Boldo, que foram inoculados na planta, e obtiveram um aumento de até 88% na concentração de Forskolina das raízes, substância a qual é amplamente utilizada no tratamento de diversos tipos de câncer. O mesmo experimento constatou um aumento na resistência da planta contra ataques de nematóides.

A produção de compostos bioativos dos fungos endofíticos sofre influência de diversos fatores, podendo ser mudanças ambientais ou internas, de acordo com a necessidade do organismo naquele estágio específico de desenvolvimento (ALY *et al.*, 2010). Foi percebido que mudanças nos parâmetros de cultivo in vitro de fungos endofíticos, como a composição do meio, variação de temperatura, pH e iluminação, causaram alterações diretas no perfil metabólico das culturas (MORALES-SÁNCHEZ *et al.*, 2020).

Com o aumento da resistência dos microrganismos aos atuais agentes antimicrobianos, é muito importante que sejam descobertos novos produtos para reverter a situação (ASLAM *et al.*, 2018). Um gênero que tem demonstrado potencial como fonte de compostos antimicrobianos é o gênero *Diaporthe*. O *Diaporthe phaseolorum*, isolado de manguezais brasileiros, é capaz de produzir ácido 3-hidroxipropiônico (3-HPA), o qual apresenta atividade antimicrobiana in vitro contra *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhi* (SEBASTIANES *et al.*, 2012).

Não menos importante é o potencial das enzimas secretadas por fungos endofíticos como alternativa no tratamento de resíduos e poluentes degradantes (BOGAS, 2023). Xie e Dai (2015), demonstraram o potencial do endofítico *Phomopsis liquidambari* para a degradação de poluentes metoxifenólicos e de ácido ferúlico através da produção de descarboxilase de ácido ferúlico, lacase e protocatecolato3,4-dioxigenase.

3.5 Fungos Endofíticos Associados a Plantas Medicinais

A utilização de metabólitos de endófitos na indústria farmacêutica tornou-se evidente no século 20 (SPECIAN *et al.*, 2015), com a descoberta do fungo endofítico *Taxomyces andreanae*, isolado a partir de *Taxus brevifolia*, que é capaz de produzir o complexo diterpenóide Taxol, utilizado no combate de vários tipos de câncer (STIERLE *et al.*, 1993).

As propriedades medicinais de certas plantas podem ter relação com os metabólitos dos endófitos nelas presentes. A questão é se os fitoquímicos bioativos são produzidos exclusivamente pelas plantas ou devido à relação simbiótica com o endófito, por meio de uma biossíntese concomitante de planta e fungo. sugere-se então, que as propriedades de uma planta medicinal podem ser consequência da interação entre ambos (SPECIAN *et al.*, 2015).

Um exemplo dessa possível relação é a produção do alcalóide camptotecina. Esse potente agente antineoplásico foi primeiramente isolado na China, a partir da madeira de *Camptotheca acuminata* Decaisne, e já pode ser obtido a partir do fungo endofítico *Fusarium solani*, associado à *Camptotheca acuminata* (WALL *et al.*, 1966; KUSARI *et al.*, 2009).

Apesar dos fungos endofíticos poderem sintetizar metabólitos secundários iguais ou semelhantes aos derivados das suas plantas hospedeiras, não há certeza de como nem por que isso ocorre. Estudos sugerem que podem ter surgido mecanismos moleculares através da coevolução dos endófitos e plantas hospedeiras durante o estabelecimento das relações simbióticas (TAN e ZOU, 2001; NAIK *et al.*, 2019).

Em estudo conduzido por Dhankhar *et al.* (2013), para avaliar a atividade de extratos obtidos de fungos endofíticos de *Salvadora oleoides* Decne, investigando potenciais novos medicamentos antidiabéticos, foi constatado que extrato aquoso de

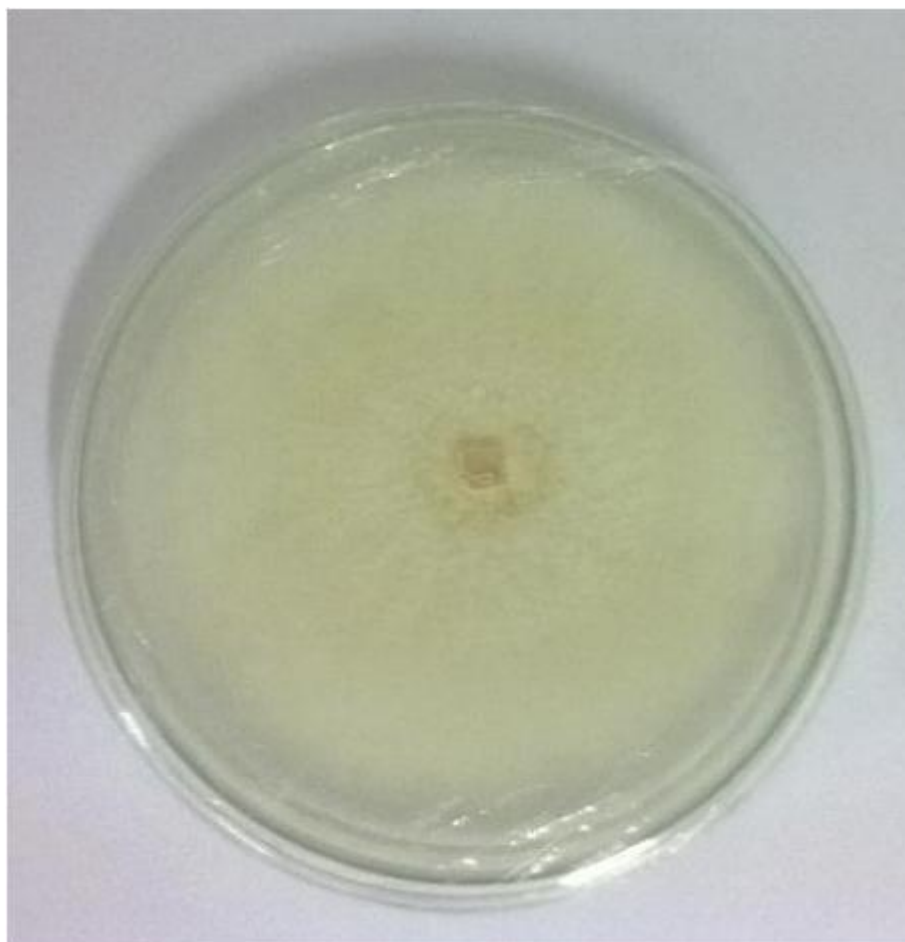
fungos não identificados, extrato metanólico de *Aspergillus sp.* JPY2 e JPY1 e extrato de acetona de *Phoma sp.* reduziram significativamente os níveis de glicose no sangue.

Os extratos aquosos apresentaram melhora em parâmetros como peso corporal e perfil lipídico de ratos diabéticos induzidos por aloxana. Não foram observados efeitos letais no animal até doses de 1000 mg/kg de peso corporal.

3.6 Phomopsis sp.

O gênero *Phomopsis* possui cerca de 900 a 1.000 espécies, habitando uma grande variedade de hospedeiros. Existem relatos científicos destes fungos atuando de diferentes formas, desde endófitos a sapróbios, chegando até a causar problemas de saúde em humanos e outros mamíferos (UDAYANGA, 2011). Este fungo é um ascomiceto, anamórfico de *Diaporthe*, cujo habitat é o caule de plantas lenhosas e herbáceas (HANLIN & MENEZES, 1996). Quando isolado e cultivado in vitro, o *Phomopsis* tem aparência branca e aveludada, como na imagem a seguir.

Figura 3 - Cultivo de 7 dias de *Phomopsis* sp. em meio BDA



Fonte: Rocha, 2017.

No Brasil, apesar de ser considerado fitopatógeno da soja (HENNING e FRANÇA NETO, 1980), causando a queima da haste de soja e podridão de frutos, além de outras sementes (SOUZA *et al*, 2004), e tendo sido relatado também como agente causal de manchas foliares e gomoses (KIMATI *et al*, 2005), este fungo é prevalentemente um endofítico em uma grande variedade de plantas, incluindo as espécies medicinais. Na tabela abaixo podemos visualizar exemplos de plantas medicinais hospedeiras de *Phomopsis* sp. endofítico:

Tabela 1 - Gêneros de fungos endofíticos isolados de espécies medicinais.

Espécie vegetal	Nome comum	Fungos endofíticos recuperados
<i>Plectranthus barbatus</i>	boldo	<i>Phomopsis</i> sp.
<i>Vernonia condensata</i>	Boldo-do-chile	<i>Colletotrichum</i> sp. <i>Phomopsis</i> sp. <i>Pestalotia</i> sp.
<i>Pfaffia paniculata</i>	Fáfia	<i>Phomopsis</i> sp.
<i>Cordia curassavica</i>	Erva-baleeira	<i>Phomopsis</i> sp. <i>Nigrospora</i> sp.
<i>Punica granatum</i>	Romã	<i>Colletotrichum</i> sp. <i>Phomopsis</i> sp. <i>Nigrospora</i> sp.
<i>Morus nigra</i>	Amora-negra	<i>Glomerella</i> sp. <i>Colletotrichum</i> sp. <i>Phomopsis</i> sp. <i>Nigrospora</i> sp.

Fonte: adaptado de Mussi-Dias *et al*, 2012.

Muitas espécies de *Phomopsis*, mesmo sendo inicialmente isoladas como patógenos, também foram encontradas atuando como endófitos em tecidos saudáveis do mesmo hospedeiro, de outros hospedeiros, e até como sapróbios de material morto (UDAYANGA, 2011).

Prompttha *et al* (2007; 2010), relataram casos de *Phomopsis* agindo como sapróbio, isolando nove cepas endófitas de folhas de *Magnolia liliflora*, onde três delas eram *Phomopsis* que são morfológica e filogeneticamente semelhantes a sapróbios isolados do estágio inicial de decomposição de folhas do mesmo hospedeiro.

Também foi demonstrado que cepas endofíticas de *Phomopsis* produzem enzimas degradantes de folhas semelhantes às de cepas sapróbicas, o que apóia a evidência bioquímica de que os endófitos se tornam sapróbios na senescência das folhas (UDAYANGA, 2011).

A agricultura tem demonstrado mais interesse em controle biológico, a fim de aumentar a sustentabilidade da produção e reduzir o impacto ambiental. Algumas espécies de *Phomopsis* foram relatadas como potenciais micoherbicidas para

controlar ervas daninhas invasoras e destrutivas devido ao seu modo de vida hemibiotrófico a necrotrófico, esporulação extensa e persistência no ambiente (ROSSKOPF *et al.*, 2000a, b).

As descobertas de metabólitos fúngicos biologicamente ativos, incluindo novos antibióticos, agentes quimioterápicos e agroquímicos, têm sido o foco da comunidade científica em todo o mundo. Esses metabólitos são reconhecidos por sua alta eficiência, baixa toxicidade e mínimo impacto ambiental (UDAYANGA, 2011).

O gênero *Pestalotiopsis* demonstra ser muito promissor, com mais de 130 metabólitos potencialmente medicinais já descobertos (ALY *et al.*, 2010; XU *et al.*, 2010; LIU, 2011). O gênero *Phomopsis* é igualmente criativo, sendo fonte de vários metabólitos fisiologicamente ativos exclusivos, de estrutura significativa, porém sendo reconhecido apenas em nível de gênero, devido às dificuldades práticas encontradas na sua identificação específica. (UDAYANGA, 2011).

A tabela abaixo descreve alguns dados de isolados fúngicos, suas respectivas plantas hospedeiras, os metabólitos/enzimas bioativas e suas propriedades/potenciais utilidades:

Tabela 2 - Isolados Fúngicos e Suas Propriedades Bioativas.

Isolado	Hospedeiro	Metabólitos/enzimas	Utilidades conhecidas dos metabólitos	Referência(s)
<i>Phomopsis</i> sp. BCC 1323 endofítico	<i>Tectona grandis</i>	Phomoxantona A, B	atividades antimalárica e antitubercular, citotoxicidade	Isaka <i>et al.</i> (2001)
<i>Phomopsis</i> sp. BCC 9789 endofítico	<i>Musa acuminata</i>	Seis novos oblongolídeos	Citotoxicidade	Bunyapaiboonsri <i>et al.</i> (2010)
<i>Phomopsis</i> sp. endofítico	<i>Taxus cuspidate</i>	Taxol	atividade anticâncer	Senthil, Kumaram e Hur (2009)
<i>Phomopsis</i> sp. B3endofítico	<i>Bischofia polycarpa</i>	Enzimas lacase	Oxidação biológica/indústria microbiana	Dai <i>et al.</i> (2010)
<i>Phomopsis cassiae</i>	<i>Cassia spectabilis</i>	2,4-di-hidroxi-5,6-dimetilbenzoato de etila, phomopsilactona,	Atividade antifúngica, citotoxicidade contra linha celular de tumor cervical humano	Silva <i>et al.</i> (2005)
<i>Phomopsis oblonga</i> (Desm.) Traverso	<i>Ulmus</i> sp.	vários novos compostos	atividade inseticida	Claydon <i>et al.</i> (1985)
<i>Phomopsis leptostromiformis</i>	<i>Lupinus</i> sp.	Phomopsin	Atividade antimitótica (inibição de montagem de microtúbulos)	Yin <i>et al.</i> (1992), Shivas <i>et al.</i> (1991)
Phomopsis sp. (#zsu-H76)	<i>Excoecaria agallocha</i>	Phomopsis-H76 A, B, C (novo)	Atividade antibacteriana in vitro e citotoxicidade	Yang <i>et al.</i> (2010)

Fonte: adaptado de Udayanga, 2011.

Continua...

Continuação e conclusão

Isolado	Hospedeiro	Metabólitos/enzimas	Utilidades conhecidas dos metabólitos	Referência(s)
<i>Phomopsis</i> sp.	<i>Erythrina crista-galli</i>	Meleína, nectriapirona, 4-hidroximeleína, citalona, tirosol, clavatul, ácido mevínico, mevalonolactona, phomol	atividade antimicrobiana, atividade anti-inflamatória	Redkoa <i>et al.</i> (2007), Weber <i>et al.</i> (2005)
<i>Phomopsis</i> sp. endofítico	Casca viva de <i>Cavendishia pubescens</i>	Paspalitremas A 40, C 41	Atividade tremorgênica	Bills <i>et al.</i> (1992)
<i>Phomopsis</i> sp. endofítico	Galhos de <i>Salix gracilistyla</i> var. <i>melanostachys</i>	Phomopsicalasin	Atividade antibacteriana e antifúngica	Tan e Zou (2001)
<i>Phomopsis</i> sp. endofítico	<i>Azadirachta indica</i>	Cinco lactonas de dez membros	Atividade antifúngica contra patógenos de plantas	Wu <i>et al.</i> (2008)
<i>Phomopsis longicolla</i> (endofítico)	segmento de caule de <i>Dicerandra frutescens</i>	Dicerandrol A, B, C	Atividade antibiótica e citotóxica	Wagenaar e Clardy (2001)
<i>Phomopsis</i> sp. endofítico	<i>Hydnocarpus anthelminthicus</i>	Derivados de micoepoxidieno	citotoxicidade	Prachya <i>et al.</i> (2007)
<i>Phomopsis archeri</i>	haste do córtex de <i>Vanilla albidia</i>	Três novos sesquiterpenos	Citotoxicidade contra linhagens celulares de câncer	Hemtasin <i>et al.</i> (2011)

Fonte: adaptado de Udayanga (2011).

Em estudo realizado por Costa e Nascimento (2003), testando a Atividade Citotóxica de extratos de *Boldo*, células NCI-H292 (carcinoma mucoepidermóide de pulmão humano) foram sensíveis aos extratos da raiz, caule e folhas, bem como à vincristina. Extratos de acetona da folha e do caule exibiram valores de CI_{50} iguais a

45,48 e 35,04 µg/mL, respectivamente. Extratos de etanol da raiz e do caule exibiram valores de CI_{50} iguais a 49,73 e 33,46 µg/mL, respectivamente.

Horn *et al.* (1995), estudando metabólitos secundários do *Phomopsis* sp. isolado de trigo fermentado e triturado, isolou o composto denominado Phomipsichalasin, cujas propriedades antibióticas foram testadas e foram obtidos resultados positivos contra *Bacillus subtilis*, *Salmonella gallinarum*, *Staphylococcus aureus* e *Candida tropicalis*.

Mais recentemente, Cai *et al.* (2017), isolaram três novos compostos bioativos do *Phomopsis* sp. Fomopirona A, acropirona e ampelanol, cujas propriedades exibem o mesmo potencial antibacteriano, além de antioxidante.

Corrado e Rodrigues (2004), ao isolarem o fungo endofítico *Phomopsis* sp. de folhas de *Aspidosperma tomentosum* e pecíolos da planta medicinal *Spondias mombin*, evidenciaram que este possui grande potencial como fonte de produtos bioativos. Testes com seus extratos inibiram efetivamente o crescimento de *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger* e *Fusarium oxysporum*.

Rocha (2017), estudando a evolução metabólica da cultura de *Phomopsis* sp, isolado de *Syzygium jambolanum* DC, obteve, pela primeira vez relatado em *phomopsis*, o composto 5-metilmeleina. Este composto, uma dihidroisocumarina, está relacionado à classe das isocumarinas, que é uma classe muito difundida no campo de estudo dos produtos naturais, e possui ampla aplicação farmacológica.

Peyrat *et al.* (2017), buscando identificar novos inibidores da replicação do vírus da dengue, em um estudo com 3.563 extratos de acetato de etila feitos a partir de 1.500 plantas tropicais, realizou ensaios baseado em células do vírus replicon da dengue. Tal estudo resultou no isolamento de 8 cepas de *Phomopsis* sp. isoladas de *Diospyros carbonaria* Benoist, das quais 3 foram significativamente eficientes na inibição do vírus, tendo sido uma delas a mais eficiente de todas as cepas testadas, com 75% de atividade inibitória a 10 µg/ml, e ainda resultando no primeiro relato de isolamento de ácido betulínico a partir de um endófito.

Tan *et al.* (2017), também descobriram atividade antiviral em compostos fúngicos de *Phomopsis* sp. endofítico, isolado de *Brucea javanica* (L.) Merr (Simaroubaceae). Foi feita a fermentação do fungo e fracionamento cromatográfico do extrato de acetato de etila, resultando em 6 compostos isolados.

Individualmente, os compostos possuíam baixa atividade inibitória, porém a atividade inibitória do extrato contra o vírus do mosaico do tabaco (TMV) superou 95% a uma concentração de 500 µg/mL, demonstrando seu grande potencial antiviral, evidenciando sua capacidade como alternativa para produção de defensivos agrícolas, mas também como potencial fonte de fármacos, como já evidenciado por Peyrat *et al.* (2017).

Estes resultados remetem à teoria de Specian *et al.* (2015), de que há uma correlação entre o metabolismo da planta e do seu endófito, pois como citado na tabela 2, *Phomopsis* sp. endofítico de *Taxus cuspidate* produz o metabólito Taxol, amplamente comercializado como um medicamento anticâncer, o que sugere a hipótese que o *Phomopsis* endofítico de Boldo também pode produzir essa substância. Estudos futuros devem ser realizados para constatar qual seria o principal responsável pela produção desse metabólito, o hospedeiro ou o endófito.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os achados da presente revisão, é possível verificar que os fungos endofíticos se apresentam benéficos tanto na produção de fármacos, com suas propriedades antimicrobianas e anticancerígenas, quanto de produtos agrícolas, que inibem de forma efetiva o desenvolvimento de organismos patogênicos.

Não foram encontrados na literatura, estudos à respeito da relação direta entre o fungo *Phomopsis* sp. com a espécie *Plectranthus barbatus*, por isso se faz necessário investigar com mais profundidade, a relação do fungo com o este hospedeiro, para entender com mais clareza como funciona sua interação simbiótica, e a fisiologia combinada de ambos os organismos na produção dos metabólitos secundários com princípios bioativos tão importantes para a medicina moderna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALASBAHI, R.H. MELZIG, M.F. *Plectranthus barbatus*: A Review of Phytochemistry, Ethnobotanical Uses and Pharmacology - part 1. **Planta medica**, v.76, n.07, p.653-661, 2010.
- ALY, A.H. DEBBAB, A. KJER, J. PROKSCH, P. Fungal endophytes from higher plants: a prolific source of phytochemicals and other bioactive natural products. **Fungal Diversity**, vol. 41, no. 1, p. 1-16, 2010.
- ALMEIDA, F.C.G. LEMONICA, I.P. The toxic effects of *Coleus barbatus* B. on the different periods of pregnancy in rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 73, n. 1-2, p. 53-60, 2000.
- ASLAM, B. WANG, W. ARSHAD, M.I. KHURSHID, M. MUZAMMIL, S. RASOOL, M.H. NISAR, M.A. ALVI, F.R. ASLAM, M.A. QAMAR, M.U. SALAMAT, M.K.F. BALOCH, Z. Antibiotic resistance: a run down of a global crisis. *Infection and Drug Resistance*, vol. 11, p. 1645-1658, 2018.
- AZEVEDO, J.L. Botânica: uma ciência básica ou aplicada? **Revista Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, v.22, p.225-229, 1999.
- BARY, A. Morphologie und Physiologie der Pilze, Flechten und Myxomyceten. Leipzig: Wilhelm Engelmann, 316 p. 1866.
- BILLS, G.F. *et al.* Tremorgenic mycotoxins, paspalitrem A and C, from a tropical *Phomopsis*. 1992.
- BOGAS, A.C. *et al.* Endophytic fungi: an overview on biotechnological and agronomic potential. **Brazilian Journal of Biology**, v. 84, p. e258557, 2023.
- BOMFIM, F.S. Diversidade de leveduras endofíticas em plantas medicinais. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. 2014.
- CÂMARA, C.C. NASCIMENTO, N.R. MACEDO-FILHO, C.L. ALMEIDA, F.B. FONTELES, M.C. Anti spasmodic effect of the essential oil of *Plectranthus barbatus* and some major constituents on the guinea-pig ileum. **Planta Medica**, v. 69, n. 12, p. 1080-1085, 2003.
- CARRICONDE, C. *et al.* Plantas medicinais & plantas alimentícias. Recife: Universidade Federal Rural de Pernambuco, 1996. 153p.
- CORDEIRO, S.Z. *Plectranthus Barbatus Andrews*. 2020. Disponível em: <https://www.unirio.br/ccbs/ibio/herbariohuni/plectranthus-barbatus-andrews>. Acesso em: 24/11/2023.
- CORRADO, M. RODRIGUES, K.F. Antimicrobial evaluation of fungal extracts produced by endophytic strains of *Phomopsis* sp. **Journal of basic microbiology**, vol. 44, n. 2, p. 157-160, 2004. doi:10.1002/jobm.200310341

COSTA, M.C.C.D. Uso popular e ações farmacológicas de *Plectranthus barbatus* Andr. (Lamiaceae): revisão dos trabalhos publicados de 1970 a 2003. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 8, n. 2, p. 81-88, 2006.

COSTA, M. C. C. D. NASCIMENTO, S. C. Atividade Citotóxica de *Plectranthus Barbatus* Andr. (Lamiaceae). **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 22 n. 2. Recife, PE, Brasil, 2003.

DHANKHAR, S. DHANKHAR, S. YADAV, J.P. Investigations towards new antidiabetic drugs from fungal endophytes associated with *Salvadora oleoides* Decne. **Medicinal Chemistry**, vol. 9, no. 4, p. 624-632, 2013.

DING, X. STAUDINGER, J.L. Induction of drug metabolism by forskolin: the role of the pregnane X receptor and the protein kinase A signal transduction pathway. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 312, n. 2, p. 849-856, 2005.

DUBEY M.P., SRIMAL R.C., NITYANAND S., Dhawan B.N. Pharmacological studies on coleonol, a hypotensive diterpene from *Coleus forskohlii*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 3, n. 1, p. 1-13, 1981.

EID, A.M. SALIM, S.S. HASSAN, S.D. ISMAIL, M.A. FOUDA, A. Role of endophytes in plant health and abiotic stress management. em: V. Kumar, R. Prasad, M. Kumar and D.K. Choudhary, eds. *Microbiome in plant health and disease: challenges and opportunities*. Singapore: **Springer**, p. 119-144, 2019.

FERNANDES, J. M., LOPES, C. R. A. S., & ALMEIDA, A. A. S. D. Morfologia de espécies medicinais de boldo cultivadas no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e42910615824, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i6.15824. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15824>. Acesso em: 04/08/2023.

GUASTI, M. G. *Plectranthus Barbatus*, exsiccata. 2020. 1 fotografia. 665 x 998 pixels. Disponível em: <https://www.unirio.br/ccbs/ibio/herbariohuni/plectranthus-barbatus-andrews>. Acesso em: 23/11/2023

HANLIN, R.T.; MENEZES, M. Gêneros ilustrados de ascomicetos. UFRPe. Recife-PE, 1996 274p.

HENNING, A.A. FRANÇA NETO, J.B. Problemas na avaliação da germinação de sementes de soja com alta incidência de *Phomopsis* sp. **Revista Brasileira de Sementes**, v. 2, n. 3, p. 9-22, 1980. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/444640>. Acesso em: 25/11/2023

HEMTASIN, C. *et al.* Sesquiterpenos aromáticos pentacíclicos e tetracíclicos citotóxicos de *Phomopsis archeri*. **Revista de Produtos Naturais**, v. 74, n. 4, p. 609-613, 2011.

HORN, W. S. *et al.* Phomopsichalasin, a novel antimicrobial agent from an endophytic *Phomopsis* sp. **Tetrahedron**, v. 51, n. 14, p. 3969-3978, 1995.

KELECOM, A. Isolation, structure determination, and absolute configuration of barbatusol, a new bioactive diterpene with a rearranged abietane skeleton from the labiate *Coleus barbatus*. **Tetrahedron**, v. 39, p. 3603-3608, 1983.

KERNTOPF, M.R. ALBUQUERQUE, R.L. MACHADO, M.I.L. MATOS, F.J.A. CRAVEIRO, A.A. Essential oils from leaves, stems and roots of *Plectranthus barbatus* Andr. (Labiatae) grown in Brazil. **Journal of Essential Oil Research**, v. 14, n. 2, p. 101-102, 2002.

KIMATI, H. et al. (eds.). Manual de fitopatologia: doenças das plantas cultivadas. 4. ed. São Paulo: **Agronômica Ceres**, v.2, 2005. 663p.

LIU, L. Bioactive metabolites from the plant endophyte *Pestalotiopsis fici*. **Mycology**, vol. 2, p. 37–45, 2011.

LUKHOB, C.W. SIMMONDS, M. S. J. PATON, A. J. Plectranthus: a review of ethnobotanical uses. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, n. 1, p. 1-24, 2006.

KUSARI, S. ZUHLKE, S. SPITELLER, M. An endophytic fungus from *Camptotheca acuminata* that produces camptothecin and analogues. **Journal of Natural Products**, v. 72, p. 2-7, 2009.

MASTAN, A. BHARADWAJ, R. KUSHWAHA, R.K. et al. Functional Fungal Endophytes in *Coleus forskohlii* Regulate Labdane Diterpene Biosynthesis for Elevated Forskolin Accumulation in Roots. **Microbial Ecology**, v. 78, p. 914–926, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00248-019-01376-w>, acesso em: 20/12/2023

MATU, E.N. VAN STADEN, J. Antibacterial and anti-inflammatory activities of some plants used for medicinal purposes in Kenya. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 87, n. 1, p. 35-41, 2003.

MORALES-SÁNCHEZ, V. ANDRÉS, M.F. DÍAZ, C.E. GONZÁLEZ-COLOMA, A. Factors affecting the metabolite productions in endophytes: biotechnological approaches for production of metabolites. **Current Medicinal Chemistry**, vol. 27, no. 11, p. 1855-1873, 2020.

MUHAYIMANA, A. CHALCHAT, J.C. GARRY, R.P. Chemical composition of essential oils of some medicinal plants from Rwanda. **Journal of Essential Oil Research**, v. 10, n. 3, p. 251-259, 1998.

MUSSI-DIAS, V. et al. Fungos endofíticos associados a plantas medicinais. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, v. 14, p. 261-266, 2012

NAIK, S. SHAANKER, R.U. RAVIKANTH, G. DAYANANDAN, S. How and why do endophytes produce plant secondary metabolites? **Symbiosis**, vol. 78, no. 3, p. 193-201, 2019.

NEO, G.G. de A. Perfil químico e avaliação do potencial antimicrobiano de óleos essenciais de plantas medicinais da família Lamiaceae. 2017.

PEIXOTO NETO, P.A.S. AZEVEDO, J.L.; ARAÚJO, W.L. Micro-organismos endofíticos: interação com plantas e potencial biotecnológico. **Revista Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, n.29, p.62-76, 2002

PEYRAT, L. A., EPARVIER, V., EYDOUX, C., GUILLEMOT, J. C., LITAUDON, M., &STIEN, D. Betulinic Acid, the first lupane type triterpenoid isolated from both a *Phomopsis* sp. and its host plant *Diospyros carbonaria* Benoist. **Chemistry & Biodiversity**, v. 14, n. 1, p. e1600171, 2017.

PRACHYA, S. *et al.* Derivados citotóxicos de micoepoxidieno de um fungo endofítico *Phomopsis* sp. isolado de *Hydnocarpus anthelminticus*. **Planta médica**, v. 73, n. 13, p. 1418-1420, 2007.

PROMPUTTHA, I. LUMYONG, S. VIJAYKRISHNA, D. MCKENZIE, E.H.C. HYDE, K.D. JEEWON, R. A phylogenetic evaluation of whether endophytes become saprotrophs at host senescence. **Microbial Ecology**, vol. 53, p. 579–590, 2007.

PROMPUTTHA, I. HYDE, K.D. MCKENZIE, E.H.C. PEBERDY, J.F. LUMYONG, S. Can leaf degrading enzymes provide evidence that endophytic fungi becoming saprobes? **Fungal Diversity**, vol. 41, p. 89–99, 2010.

QI-DUAN, J.I.N. BI-HE, H.E. Minor constituents from *Coleus forskohlii*. **Plant Diversity**, v. 20, n. 04, p. 1, 1998.

REDKOA F.*et al.* Isoflavonóides antimicrobianos de *Erythrina crista galli* infectados com *Phomopsis* sp. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 3-4, pág. 164-168, 2007.

ROCHA, J. R. Estudo da evolução metabólica do filtrado da cultura e 5-metilmeleina em micélio do fungo endofítico *Phomopsis* sp. 69 f. Dissertação (Mestrado em Química e Biotecnologia) - Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2017.

ROSSKOPF, E.N. CHARUDATTAN, R. SHABANA, Y.M. BENNY, G.L. *Phomopsis amaranthicola*, a new species from *Amaranthus* sp. **Mycologia** vol. 92, p. 114–122, 2000a.

ROSSKOPF, E.N. CHARUDATTAN, R. DEVALERIO, J.T. STALL, W.M. Field evaluation of *Phomopsis amaranthicola*, a biological control agent of *Amaranthus* spp. **Plant Disease** vol. 84, p. 1225–1230, 2000b.

SCHULTZ, C. BOSSOLANI, M.P. TORRES, L.M.B. LIMA-LANDMAN, M.T.R. Lapa, A.J. Souccar, C. Inhibition of the gastric H⁺K⁺-ATPase by plectrinone A, a diterpenoid isolated from *Plectranthus barbatus* Andrews. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 1-7, 2007.

SEBASTIANES, F.L.S. CABEDO, N. AOUAD, N. VALENTE, A.M. LACAVA, P.T. AZEVEDO, J.L., PIZZIRANI-KLEINER, A.A. CORTES, D. 3- Hydroxypropionicacid as an antibacterial agent from endophytic fungi *Diaporthe phaseolorum*. **Current Microbiology**, vol. 65, no. 5, p. 622-632, 2012.

SOUZA, A. Q. L. D. SOUZA, A. D. L. D. ASTOLFI FILHO, S. PINHEIRO, M. L. B. SARQUIS, M. I. D. M. & PEREIRA, J. O. Atividade antimicrobiana de fungos endofíticos isolados de plantas tóxicas da amazônia: *Palicourea longiflora* (aubl.) rich e *Strychnoscogens bentham*. **Acta amazônica**, v. 34, p. 185-195, 2004.

SPECIAN, V. ORLANDELLI, R.C. FELBER, A.C. AZEVEDO, J.L. PAMPHILE, J.A. Metabólitos Secundários de Interesse Farmacêutico Produzidos por Fungos Endofíticos. **Journal of Health Sciences**, [S. l.], v. 16, n. 4, 2015. DOI: 10.17921/2447-8938.2014v16n4p%p. Disponível em: [Metabólitos Secundários de Interesse Farmacêutico Produzidos por Fungos Endofíticos | Journal of Health Sciences \(pgsscogna.com.br\)](http://pgsscogna.com.br). Acesso em: 16/09/2023.

STIERLE, A. STROBEL, G.A. STIERLE, D. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*. **Science**, v.260, p.214-216, 1993.

TABUTI, J.R.S. LYE, K.A. DHILLION, S.S. Traditional herbal drugs of Bulamogi, Uganda: plants, use and administration. **Journal of ethnopharmacology**, v. 88, n. 1, p. 19-44, 2003.

TAN, R.X. ZOU, W.X. Endophytes: a rich source of functional metabolites. **Natural Product Reports**, vol. 18, no. 4, p. 448-459, 2001.

TAN, Q. W. FANG, P. H. NI, J. C. GAO, F. CHEN, Q. J. Metabolites Produced by an Endophytic *Phomopsis* sp. And Their Anti-TMV Activity. *Molecules* (Basel, Switzerland), v.22, n. 12, 2073p., 2017. <https://doi.org/10.3390/molecules22122073>

UDAYANGA, D. Liu, X. MCKENZIE, E.H.C. et al. The genus *Phomopsis*: biology, applications, species concepts and names of common phytopathogens. **Fungal Diversity**, v. 50, p. 189–225, 2011.

VAN KAN, J.A.L. Licensed to kill: the lifestyle of a necrotrophic plant pathogen. **Trends in Plant Science**, vol. 11, p. 247–253, 2006.

VIGNERON, M. DEPARIS, X. DEHARO, E. BOURDY, G. Antimalarial remedies in French Guiana: a knowledge attitudes and practices study. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 98, n. 3, p. 351-360, 2005.

WALL, M.E. WANI, M.C. COOK, C.E. PALMER, K.H. MCPHAIL, A.T. SIM, G.A. Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*. **Journal of the American Chemical Society**, v88, p. 3888-3890, 1966.

WAGENAAR, M.M.; CLARDY, J. Dicerandrols, novos antibióticos e dímeros citotóxicos produzidos pelo fungo *Phomopsis longicolla* Isolado de uma hortelã

ameaçada de extinção. **Revista de Produtos Naturais** , v. 64, n. 8, pág. 1006-1009, 2001.

WEBER, D. *et al.* Phomol, um novo metabólito antiinflamatório de um endófito da planta medicinal *Erythrina crista-galli*. **The Journal of Antibiotics** , v. 9, pág. 559-563, 2005.

WU, S.H. *et al.* Lactonas de dez membros de *Phomopsis* sp., um fungo endofítico de *Azadirachta indica*. **Revista de produtos naturais** , v. 71, n. 4, pág. 731-734, 2008.

XIE, X.-G.; DAI, C.-C., Degradation of a model pollutant ferulic acid by the endophytic fungus *Phomopsis liquidambari*. **Bioresource Technology**, vol. 179, p. 35-42, 2015.

XU, J. EBADA, S.S. PROKSCH, P. *Pestalotiopsis* a highly creative genus: chemistry and bioactivity of secondary metabolites. **Fungal Diversity**, vol. 44, p. 15–31, 2010.

YANG, Q.R. WU, H.Z. WANG, X.M. ZOU, G.A. LIU, Y.W. Three new diterpenoids from *Coleus forskohlii* Briq. **Journal of Asian natural products research**, v. 8, n. 4, p. 355-360, 2006.